UNIVERSITE DE PARIS VII
FACULTE DE MEDECINE LARIBOISIERE SAINT-LOUIS

nnée 1973

No 59

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Alain , Abel , Louis GAULIER

né le 30 août 1943 à LA GARENNE-COLOMBES 92

Interne de l'Hôpital d'ORLEANS

Présentée et soutenue publiquement le 1973

FIBRES ARGENTAFFINES, RETICULINE

ET GRANULOMES INFLAMMATOIRES

Président : Mr. Bernard DUPERRAT , Professeur.

UNIVERSITE DE PARIS VII
FACULTE DE MEDECINE LARIBOISIERE SAINT-LOUIS

née 1973 No

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Alain , Abel , Louis GAULIER

né le 30 août 1943 à LA GARENNE-COLOMBES 92

Interne de l'Hôpital d'ORLEANS

Présentée et soutenue publiquement le 1973

FIBRES ARGENTAFFINES, RETICULINE ET GRANULOMES INFLAMMATOIRES

Président : Mr. Bernard DUPERRAT , Professeur.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTE DE MEDECINE PARIS-LARIBOISIERE-SAINT-LOUIS

CORPS PROFESSORAL

Amée I972 - I973

DOYENS HONORAIRES : Professeur J. BERNARD,
Professeur J.J. BERNIER

PROFESSEURS HONORAIRES : M. AUBRY, C. LAUNAY, R.WORMS

Doyen : Professeur Et. FOURNIER.

PROFESSEURS.

rmatologie

G. DEGOS Prof.de Clinique des maladies cutanées. et syphilitiques

F. DUPERRAT Prof. de dermatologie

J. CIVATTE Prof.Agrégé

A.PUISSANT Prof.Agrégé

H.BELAICH Prof.Agrégé

Rhumatologie

D.LE SEZE Prof.de Clinique Rhumatologique

A. RYCKEWAERT Prof. Agrégé

M. KAHN Prof. Agrégé

A. DRYLL Prof. Agrégé

Gastro-Entérologie

J.J. BERNIER Prof. de Clinique gastro-entérologique

J.P. FERRIER Prof. Agrégé

J.C. RAMBAUD Prof. Agrégé

Hématologie

J.BERNARD Prof. de Clinique des maladies du sang.

J.DAUSSET Prof.d'Immunologie Hématologie

M.BOIRON Professeur

M.SELIGMANN Professeur

Y.NAJEAN Prof.sanschaire

J.CAEN Prof.Agrégé

J.COLOMBANI Prof.Agrégé

C.JACQUILLAT Prof.Agrégé

G. SCHAISON Prof.Agrégé

Cardiologie

Y. BOUVRAIN Prof. de Clinique Cardiologique

J.J. WELTI Prof. sans chaire

H. SLAMA-CHALOUM Prof. Agrégé

R. GOURGON Prof. Agrégé

G. MOTTE Prof. Agrégé

Thérapeutique

M.LAMOTTE Prof.de Clinique thérapeutique

J.M. SEGRESTAA Prof.Agr.

Toxicologie

M.GAULTIER Prof.de clinique toxicologique

P.GERVAIS Prof.Agr.

Médecine légale

E.FOURNIER Prof.de clinique

M.L.EFTHYMIOU Prof.Agr.

Pathologie expérimentale

F.P.MERKLEN Professeur

F.COTTENOT Prof.sans chaire

Parasitologie

M.LARIVIERE Professeur

Neurologie

D.PEPIN PROF. sans chaire

Psychiatrie adulte

A.GORCEIX Prof.agr.

Psychiarie infantile

M.DEGAS Prof.Agr.

Pediatrie

H.LESTRADET Prof. sans chaire

B.LABRUNE Prof.Agr.

Gynécologie-obstétrique

P.MORIN Professeur

P.ENGELMANN Prof.Agr.

Urologie

C.CHATELAIN Prof.Agr.

O.R.L.

P.PIALOUX Professeur

G.FREYSS Prof.Agr.

Anatomie

J.P.LASSAU Prof.Agr.

Pneumo-phtisio.

L.ISRAEL Prof.Agr.

Ophtalmo.

M.FONTAINE Prof.Agr.

Histologie

J.LAVEDAN Prof.sans chaire

M.MAILLET Prof.Agr.

C.BOUTON chargé de cours

Ana-Path.

J.ROUGEAU Professeur

N.CHELLOUL Prof.Agr;

Bacterio.

Y.PEROL Prof.Agr.

Anesthesio.

J.F?MONTAGNE Prof.Agr.

E.ECHTER Prof.Agr.

Radio.

M.LAVAL-JEANTET Prof.Agr.

M.S.PLAINFOSSE Prof.Agr.

R.DJINDJIAN Prof.Associé

PHarmacologie

P.LECHAT Professeur

Biophysique

A.DJOURNO Professeur

M.BURGEAT Prof.AG$_r$.

M.DUVELLEROY Prof.Agr.

Physoilogie

A.TEILLAC Prof.sans chaire

J.P.MARTINEAUD Prof.sans chai

H.MAMO Prof.Agr.

Biochimie

R.BOURRILLON Professeur

P.TIOLLAIS Prof.Agr.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DUPERRAT,

qu'il trouve ici le témoignage de notre reconnaissance pour nous avoir enseigné la dermatologie et fait sentir la nécessité en cette matière de connaissances anatomopathologiques aprofondies,dont cette thèse voudrait être l'ébauche.

Il a bien voulu nous conseiller et nous faire l'honneur de la présider.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE PUISSANT,

dont nous avons suivi l'enseignement particulièrement formateur et les conseils judicieux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DEGOS,

qui a bien voulu nous accepter dans la spécialité de dermatologie et de nous laisser poursuivre parallelement nos fonctions d'interne de l'hopital d'Orléans.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR TOURAINE,

qui a bien voulu nous admettre à sa consultation durant notre deuxième année de spécialité.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE CIVATTE,

qui a bien voulu nous admettre dans son laboratoire d'anatomie pathologique de l'hopital Saint Louis.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ROUJEAU,

qui a bien voulu nous admettre dans son service pour notre première année de spécialité d'anatomie pathologique,et nous faire bénéficier de son enseignement dans un domaine où nous voudrions particulièrement progresser.

A MONSIEUR LE DOCTEUR ROLLIER,

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE GENIAUX,

qui ont bien voulu m'aider de leurs conseils éclairés,alors que nous étions coopérant technique en dermatologie à Fes.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544710_0044

A MESSIEURS LES CHEFS DE SERVICE DE L'HOPITAL D'ORLEANS,

dont nous avons été l'interne,

MM. LES DOCTEURS CARRAUD

NORY (dont nous avons souvent sollicité les conseils)

GAUFFROY

PIGUET

DESHAYES

BARANGER

A MESSIEURS LES DOCTEURS BEAUDOIN ET MILCAMP, Médecins assistants

A mes amis de l'internat d'ORLEANS,

Aux Docteurs TSOITIS, BELHOUCINE, CHEMALY, HEURTIN, mes amis.

A ma femme,

A mes parents.

Nous sommes pariculièrement reconnaissant à Monsieur le Professeur TURIAF qui a bien voulu mettre à notre disposition deux coupes de réaction de Kweim pour compléter ce travail.

FIBRES ARGENTAFFINES, RETICULINE

ET

GRANULOMES INFLAMMATOIRES

(Note : fibres argentaffines ont été résumées F.A. dans ce travail.)

Les dermatologues ont particulièrement étudié les F.A.classiquement appelées "fibres réticuliniques".

Dans les cancers cutanés par exemple,elles peuvent avoir une signification diagnostique (diagnostic différentiel entre métastase d'un carcinome spino-cellulaire et réticulo-sarcome) ou bien pronostique dans le naevo-carcinome (STUART WAY I947,HOMMA,et plus récemment WAITZ I97I).

D'autre part ,ces fibres furent étudiées dans diverses maladies cutanées et en particulier la tuberculose (BIZZOZERO I925,ZURHELLE I92I-I922,WAY et KLOVERKORN I926).

Sur les conseils de Monsieur le Professeur DUPERRAT,nous nous sommes éfforcés d'étudier les modifications des F.A.ou leur apparition dans 58 dermatoses inflammatoires et I2 hématodermies.Ces lésions étaient pour les premières, à type de granulome tuberculoïde ou inflammatoire.

A cette occasion,nous avons tenté de résumer quelques notions récentes sur la genèse des F.A.et des fibres conjonctives en général.

Nous avons étudié de même les cellules des granulomes inflammatoires (fibroblastes,fibrocytes,cellules de la lignée macrophagique).

Nous savons en effet que l'élaboration des fibres et la fonction macrophagique sont deux domaiens d'actualité.

Nous avons également discuté la signification des termes : fibres réticuliniques,fibres de réticuline,fibres argentaffines,fibres précollagènes,etc...

GRANULOMES INFLAMMATOIRES

Notre travail concerne les deux types de granulome shématisé par EPSTEIN en I967 : granulomes phagocytaires et granulomes d'hyper sensibilité.

Depuis cette mise au point qui nous sert de référence, de nombreuses inconnues persistent, quant au mécanisme de formation de ces granulomes et fortiori quant à la signification et quant à la genèse des F A, de même où nous n'avons trouvé aucune publication récente à part les travaux de Paul GROSS I963, de MELCHER I963, I965, I966, et de José ESCOLA, PICO I964.

Inversement, de nombreuses données éparses, tentent de préciser le rôle des cellules constitutivesde ces lésions, en fonction de la lignée cellulaire, et SCHWARTZ pouvait écrire en I967 : "le flot d'information sur l'immunologie cellulaire de la dernière décade va,en fin de compte, nécessiter l'intégration et synthèse en un système cohérant. Peut-être que dans la prochaine décade..."

GRANULOMES : Définition

Le terme de granulome n'est pas une entité clinique, mais histologique.
Pour le définier, nous nous référons en particulier, au travail de SKINSNES I970, qui rappelle que pour VIRCHOW, il s'agit d'une tumeur ou d'un néoplasme fait d'un tissu de granulations.
Morphologiquement, une lésion granulomateuse comprend macrophages, cellules épithélioïdes, lymphocytes, cellules géantes, éventuellement, nécrose et nodules plus ou moins confluants.

Pour SHELLEY et HURLEY I958 : un granulome est une réaction cellulaire locale ayant de nombreuses étiologies, par opposition aux inflammations aigues durant quelques jours ou quelques heures.
DUSTIN (I966) définit un granulome comme étant le tissu conjonctif néo-formé lors de la cicatrisation d'une plaie ou d'une lésion inflammatoire, ayant entrainé des destructions cellulaires. Ce tissu présente un aspect granuleux dans une plaie béante, avec fibroblastes, histocytes, capillaires néo-formés, leucocytes, lymphocytes, plasmocytes, monocytes... Par extension, les granulomes groupent toutes les réactions tissulaires analogues des causes les plus variées.

EPSTEIN I967 distingue

- les inflammations purement granulomateuses
  réactions focales
  monocytes, histiocytes, cellules géantes, cellules épithélioïdes (mononuclear phagocytes)
  nécrose
  "stromal prolifération"

- les inflammations chroniques :
  lymphocytes
  plasmocytes
  éosinophiles
  mononuclear cells

Au sein de l'inflammation purement granulomateuse :

- réponse type corps étrangers à une substance colloïde, processus de phagocytose simple

- réaction de type hyper-sensibilité nécessitant une réponse plus spécifique du système réticulo-endothélial.

- réponse granulomateuse impossible à classer pour l'instant.

LES GRANULOMES TUBERCULOIDES

J. CIVATTE I963 cite les lésions tuberculoïdes définies d'après leur ressemblance avec la tuberculose folliculaire et non pas exsudative. Il utilise le terme d'infiltrat tuberculoïde, et d'aspect pseudo tuberculoïde : une réaction macrophagique à cellules géantes peur revêtir un aspect "pseudo tuberculoïde".

DUSTIN p 395 I969

" la spécificité des lésions tuberculeuses n'est que relative et des agents différents peuvent parfois imiter de façon parfaite des lésions tuberculeuses. On parlera alors de granulome tuberculoïde.

REFVEM I954 esquisse une définition du concept de granulomes tuberculoïdes : tissu pathologique caractérisé par des similitudes plus ou moins marquées morphologiquement avec le tissu tuberculeux.Ce terme répond à une conception histologique de groupe ou "collection". Beaucoup d'anatomo-pathologistes (et l'auteur) utilisent "inflammation chronique spécifique" et granulomes tuberculoïdes comme synonymes.

Il rappelle :

a) la classification de SULZBERGER :

les maladies infectieuses sont soit d'abord toxiques

soit d'abord sensibilisantes (BK,BH,Trep.)

La sensibilisation se fait en trois semaines.Il n'y a pas d'anticorps neutralisants dans le sérum. Le substrat anatomopathologique est de structure tuberculoïde.

b) la loi de JADASSOHN LEWANDOWSKY : "là où les bactéries se multiplient librement dans l'organisme, ce dernier répond par une réaction non spécifique. Là où elles sont lentement détruites sous l'influence d'anticorps et où les protéines des bactéries sont désintégrées, des structures tuberculoïdes et des tubercules se développent."

Si plus tard, l'organisme est insensible après cette sensibilisation, l'on parlera d'anergie spécifique ou positive et Leider inclut ici la B.B.S."positive anergie" avec grande résistance aux germes.

SABIN (J.exp.med.I930, 52,35 supp.) étudie le rôle des tuberculophosphatides du BK.

LAPORTE (I934) incrimine une éventuelle lésion des acides gras entrainant une réaction tuberculoïde.

ROULET I935 : l'injection de phosphatides entraine des granulomes tuberculoïdes.

FALLON et BANTIG I935 : obtiennent des granulomes épithélioïdes par injection de cristaux de silice sous-cutané chez le lapin.

PAGEL I939 : voit quelques cellules épithélioïdes tardivement dans unphénomène d'Arthus.

RICH I95I : note que les acides gras des B. K. sont en quantité infime et ne peuvent quantitativement susciter le nombre de cellules géantes et épithélioïdes qu'entrainent quelques bacilles.

HUNGAR I955 : isole trois acides gras hautement générateurs de granulomes dans le péritoine de cobbaye (NN DIMETHYL de 2 : 4 dimethyl 3 docosyl amine HCl, etc...)
Les cellules épithélioïdes se forment en deux semaines, évoquant soit une tuberculose, soit un granulome à corps étranger.

REFVEM I954 : (acta med scand. 9 - I46 suppl) suppose que les phospho-lipides proviennent soit des B. K. eux-mêmes, soit du tissu lésé, soit de la réaction antgène-anticorps.

NELSON et LEBRUN I956, SHELLEY I958 montrent que la phagocytose interfère avec des réactions immunologiques et nécessite anticorps et complèment in-vitro.

HURLEY et SHELLEY I959 produisent expérimentalement des granulomes non allergiques à cellules épithélioïdes avec du savon, du stéarate de Na, du Palmitate de Na, ces composés étant les plus actifs.
Les auteurs insistent sur la transformation de ces composés en particules colloïdes micellienne dans le tissu conjonctif, ou dans les cellules à pré-phagocytose. Il s'ensuit une augmentation de la pression osmotique dans les macrophages, donnant de grosses cellules pâles, peu colorables.
La durée de vie du granulome serait parallèle à celle du métabolisme du matériel étranger et d'un facteur génétique régissant les capacités fonctionnelles des cellules de l'ex-système réticulo-endothélial (terme contro-versé).

LURIE I964 (résistance to the tuberculose CAMBRIDGE MASS, HARWARD University p4-29), rappelle la loi de JADASSHON LEWANDOWSKY :

- la transformation de macrophages en cellules épithélioïdes s'accompagne d'une diminution de la taille ou de la destruction du B. K.

- la formation de cellules épithélioïdes est parallèle à la réactivité de l'organisme.

- cette réaction épithélio formatrice n'est pas la cause de la destruction du B. K. mais plutôt, résulte

de la désintégration du B. K. ou de ses produits. (notion que reprend SKINSNESS pour la lepre tuberculoïde en I970).

DUSTIN I966 : les fractions lipoïdiques apparaissent comme les plus acitves, tant en ce qui concerne la formation de cellules épithélioïdes et géantes, que la caséification.

SKINSNESS I970 décrit la lésion granulomateuse typique comme étant celle de la lèpre tuberculoïde, la lèpre lépromateuse suscitant une lésion nodulaire non granulomateuse.
La cellule épithélioïde serait une cellule hyper-active comme le montrent ses organelles au microscope électronique, et la transformation épithélioïde serait dès lors le reflet d'une hyper-activité.
Inversement l'histocyte lépromateux montrerait des lipides mal digérés.

Signalons les hypothèses de TURK et GAAFARD en I970 sur la formation de lésions granulomateuses dans les ganglions après injection intra-dermique de matériel divers.
Les granulomes ganglionnaires résulteraient du drainage par les lymphatiques du matériel déposé dans la peau.
Ces auteurs conservent la distinction : granulome allergique, granulome phagocytaire.

GRANULOMES ET HYPERSENSIBILITE RETARDEE

Le critère morphologique absolu d'hypersensibilité granulomateuse reste inconnu. (EPSTEIN I967).
L'auteur passe en revue les atteintes granulomateuses, soit allergiques, soit phagocytaires, soit autres (B. K., B. B. S., Silicose, Beryllose, granulome zirconium.etc...) et étudie leur rapprochement avec une éventuelle hypersensibilité retardée qui, si elle est nete pour le granulome de zyrconium, certaines formes de tuberculose, l'est beaucoup moins dans d'autres cas (B. B. S. etc...).
La notion d'hypersensibilité granulomateuse restera mystérieuse, tant que les facteurs antigéniques ne seront pas parfaitement connus, ainsi que la part devant être faite aux réactions phagocytaires associées.

On pourrait opposer à l'hypersensibilité granulomateuse la réponse macrophagique accélérée, non épithélioïde (EPSTEIN p66 : des animaux sensibiliés puis désensibilisés à la tuberculine présentent une réaction macrophagique intense, pulmonaire, après injection I. V. de B. C. G. Cette réaction est indépendante de leur sensibilité à la tuberculine) (d'après MYRVIK, G. Immunology 89 : 745 I962)

Sachant que l'hypersensibilité retardée (type réaction tuberculinique ou eczématiforme...) est définie par :

a) lymphocytes et mononucléaires péri-vasculaires

b) transfert possible par les cellules lymphoïdes, mais pas par le sérum

c) manifestations retardées

EPSTEIN conclut en disant que l'hypersensibilité granulomateuse serait peut être l'extrême manifestation d'une hypersensibilité retardée et que l'on pourrait peut être parler ici de phagocytose immune.

Plus simplement, DUSTIN conclut (1969) : l'action des myco-bactéries est très complexe ... par la variété des substances chimiques qui interviennent...et par les modalités de réponse de l'organisme, avec réaction de sensibilisation, qui ajoutées aux réactions d'immunité cellulaire forment l'allergie.

ELEMENTS CELLULAIRES DES REACTIONS GRANULOMATEUSES

En relation certaine, mais mal connue avec les fibres conjonctives, les cellules des granulomes méritent d'être présentés, la majorité des travaux actuels portant sur les lignés macrophagiques et lymphoïdes.

Nous résumons ici quelques notions récentes concernant les lignées macrophagiques et fibroblastiques, plus directement concernées par l'étude des F. A., de grandes modifications étant intervenues quant à la conception de l'origine de ces cellules.

LIGNEES D'ORIGINE

Alors que l'on considérait classiquement une cellule réticulaire primitive de topographie variable, donnant d'une part naissance à des cellules lymphoïdes, d'autre part à des cellules macrophagiques,
l'on évoque aujourd'hui l'origine possible de plusieurs lignées cellulaires à partir d'une cellule mésenchymateuse souche, plutôt médullaire, et non plus hépatique, splénique, ganglionnaire, etc...

Ancienne conception :
la cellule réticulaire primitive donne naissance à :

a) une lignée myéloïde (érythroblastique, myèlocytaire, , mégacaryocytaire)

b) une lignée lymphoblastique et lymphocytaire dans les ganglions

c) une cellule réticulaire génératrice d'histocytes

Les travaux actuels soulèvent l'hypothèse d'une cellule mésenchymateuse primitive, osseuse, qui donnerait naissance à :

a) une lignée lymphocytaire, qui pourra se transformer en B ou en T lymphocytes(...) hors de la moëlle
b) une lignée mono-histiocytaire, y compris l'ex cellule réticulée, les macrophages et les histocytes

c) une lignée myèloïde identique à la précédente

Dans la nouvelle conception, il n'y a plus de cellules souches dans les ganglions, les cellules jeunes des centres germinatifs étant constituées de lymphocytes et histiocytes en voie d' activation. Les cellules "réticulaires" du foie, de la rate etc ne sont plus considérées comme "toti-potentes", les cas de métaplasie myéloïde du foie ou de la rate étant supposés liés à une migration de la cellule mésenchymateuse osseuse. L'origine des cellules endothéliales des capillaires et l'origine des fibroblastes restent obscures.

ANCIENNE CONCEPTION (cité par R. V. FURTH I969 pI)

METCHNIKOFF I892 distingue les macrophages ingérant de grosses particules et les microphages ingérant seulement les bactéries. (polynucléaires).

ASCHOFF I924 d'après l'acitivté phagocytaire décrit le système réticulo-endothélial .

cellules endothéliales
fibrocytes
cellules réticulo-endothéliales de la rate et des ganglions
cellules " " et cellules de KUPFFER
histiocytes
splénocytes et monocytes

MAXIMOV differencie les cellules réticulaires et histocytaires des cellules endothéliales.

THOMAS I949 propose le terme de système réticulo-histiocytaire au lieu de système réticulo-endothélial.

Plus récemment I966 CHEVREMONT parle d'état histiocytaire. Il ne s'aigrirait plusd'un type cellulaire, mais d'un état particulier acquis par les fibrocytes, les myocytes, les cellules épithéliales, les lymphocytes, les cellules de la gaine de Schwann ..., la choline pouvant intervenir dans ce déterminisme.

LEVER I966 cite également une éventuelle transformation des lymphocytes en cellules histiocytaires et évoque une double fonction de phagocytose et de fibrogénèse à la fois pour les cellules histiocytaires et les cellules fibroblastiques. Cette transformation réciproque est discutée par DUSTIN.

Actuellement,de nombreux travaux ont été effectués avec des marqueurs radio-actifs en particulier (thymidine tritiée) permettant d'étudier les cellules ayant une activité de synthèse et leur éventuelle division.

L'origine lymphocytaire des macrophages n'a pas été retrouvée.(BELL)

A ce sujet,certains états macrophagiques peuvent simuler un aspect lymphocytaire:(HOWARD dans R.V.FURTH 1969 SPECTOR I969,I970)

Par contre une lignée macrophagique précise est décrite (R.V.FURTH p.20).

1)la caractéristique morphologique la plus spécifique du "mononuclear phagocyte" est un renflement de sa membrane plasmatique,net en contraste de phase et au microscope électronique.

2) cette cellule présente une phagocytose avide et pinocytose,un attachement solide à un verre (d'où un moyen simple d'isolement).

LES MACROPHAGES

Nés dans la moëlle,transportés par le sang,ils peuvent devenir des macrophages tissulaires (histiocytes) : BUCHNER I970,SPECTOR I970.

Les macrophages des tissus semblent avoir un cycle lent et continu,et se diviser rarement.

L'inflammation entraine l'arrivée de monocytes sanguins et la multiplication de macrophages locaux (histiocytes).

Les cellules endothéliales et les fibroblastes sont définitivement exclus du système mononucléaire phagocytaire.

Par contre y sont inclus les histiocytes du tissu conjonctif,les cellules de Kupffer du foie,les cellules alvéolaires du poumon,les macrophages fixes et mobiles de la rate et des ganglions.

STIFFEL,(R.V.FURTH p.337),a étudié la transformation des promonocytes dans la moëlle (en 20 h.) donnant des monocytes sanguins qui se transforment eux-même en macrophages des tissus : macrophages de la moëlle,du péritoine,ostéoclastes,cellules de la microglie(?).

Cellules réticulaires.

Dans la rate et les ganglions l'on fifférencie les macrophages fixes et mobiles et les cellules dites réticulaires qui formeraient des fibres,ces cellules étant en étroite association.Sans doute peut-on rapprocher les cellules réticulaires"dendritiques"des ganglions et de la rate (nomenclature de R.V.FURTH)des cellules réticulaires fixes formant les fibres dans la rate et les ganglions citées par MATHE(1972)

Cette cellule réticulaire naitrait de la lignee histio monocytaire,mais cette transformation serait irréversible.

Evolution.

Les cellules histiocytaires peuvent être présentes dans les tissus,en état de latence.Sous l'influence d'un facteur inflammatoire les histiocytes locaux peuvent se diviser,mais il y a surtout arrivée de mononucléaires sanguins en cas d'inflammation aigue.(BUCHNER I970,SHESS I97I).

L'importance de la nécrose des cellules phagocytaires dans la tuberculose a été étudiée par STIFFEL en I969,et,dans les lésions du B.C.G. par SHIMA en I972.

La transformation des cellules macrophagiques en cellules epithélioïdes est universellement admise,de même que la formation de cellules géantes par lyse des membranes cytoplasmiques.(BUCHNER I970).

Ultrastructure.

Les macrophages ont un reticulum endoplasmique abondant ainsi que des ribosomes libres.Les lysosomes sont nombreux.Les mitochondries le sont moins.(SUTTON R.V.FURTH, RYAN etSPECTOR I970).

Cycle des macrophages.(turn over)

L'arrivée des monocytes sanguins dans les lesions inflammatoires a déjà été évoquée.

Un infiltrat est plus riche et plus precocément peuplé de macrophages sur le tronc que sur les membres (KLARE I970).

L'on différencie dans un granulome les cellules venant d'arriver du sang,les cellules macrophagiques issues du sang à grand "turn over",les cellules localement autonomes.

1) Granulome au fibrinogène bovin :macrophages sanguins récents,turn over = 200.000 par jour.
2) Granulome à B.Pertussis : macrophages sanguins récents (même si le granulome est ancien)
3) Granulome à l'adjuvant de Freund incomplet et granulome aux lames de verre sous-cutanées : macrophages sanguins sans cesse renouvelés.
4) Granulome au carageenan : macrophages de population autonome,turn over = 20.000 par jour.

La synthèse d'A.D.N. y est indépendante de l'état médullaire,ce qui n'est pas le cas pour les autres granulomes.(RYAN,SPECTOR I970,KELLY,DOBSON I97I,SPECTOR R.V. FURTH I969).

Les endotoxines stimulent les cellules histiocytaires du foie et l'oestradiol stimule la division de ces cellules(NORTH I970).

La présence de listeria monocytogenes dans le foie de souris entraine l'arrivée de monocytes sanguins et la multiplication des cellules de Kupffer.(NORTH I970).

Les macrophages agissent parfois seuls d'autres fois ils sont sensibilisés par des lymphocytes à vie brève (MAC KANESS I97I).

Les glucocorticoides diminuent le nombre de monocytes circulants sans affecter le nombre de macrophages dans un tissu.(STIFFEL R.V.FURTH).

Pour CHEVREMONT la choline et l'acetylcholine interviendraient dans la transformation des monocytes sanguins en macrophages.

SPECTOR et RYAN,I969,SPECTOR I970 : constatent que l'accumulation de macrophages persistants est la cause essentielle de chronicite d'une inflammation.Leurs travaux indiquent qu'une insuffisance de digestion de l'irritant après phagocytose est invariablement associée à une telle chronicité.C'est toute la différence entre la dégradation complète du staphylocoque blanc et celle incomplète de B.Pertussis,granulomatogène (id.pour talc et coton).

A la différence de RYAN et SPECTOR,CARTER et ROBERT I97I étudient le granulome au nitrosoquinoléine et décrivent :

1) deux types de macrophages à vie courte et à vie longue (4 à 5 semaines),sans parallelisme entre longévité et activité macrophagique.

2) l'absence de thymidine tritiée dans les cellules géantes suggère qu'elles proviennent de macrophages peut-être vieillis ne synthétisant pas d'A.D.N.,ce que corrobore leur faible activité phagocytaire.

3) le granulome au NTDQ présente les deux caractères,à la fois celui du granulome à grand turn over (B.Pertussis)et celui du granulome à faible turn over (type carageenan).

Fonction macrophagique.

Pour KOLSCH R.V.FURTH les macrophages servent à éliminer le matériel etranger surtout viral et ils servent à présenter les antigenes aux cellules immunocompétentes (surtout les antigènes légers).

Pour FISHMON R.V.FURTH il existerait des macrophages balayeurs,(pinocytose,phagocytose),des macrophages préparateurs de l'antigène par exemple pour la production de complexe Ag-R.N.A. très immunogèniques,et des macrophages producteurs d'anticorps IgM et d'A.R.N. messager en rapport avec le message antigenique.

Les macrophages du premeier type seraient morphologiquement différents des deux autres.

Pour VERA STECHER R.V.FURTH,les substances synthétisees par les macrophages varient suivant l'espèce animale et la topographie du macrophage:

β_1C globuline,transferrine,β_1E globuline,la IIS globuline,IgG,fractions C1,C3,C4,C5,C6 du complément et peut-être interféron,pyrogène,lysosyme.

Les macrophages et les cellules géantes auraient une activité collagènolytique propre (SALTHOUSE I972). Ils sequestrent des organismes granuloformateurs à condition que ces organismes ne soient pas entièrement digérés.(SPECTOR et RYAN R.V.FURTH,SPECTOR I970). Ils phagocytent particulièrement les éléments ayant subis l'action d'anticorps et de complément (RABINOVITCH R.V. FURTH 9.

La phagocytose se ferait par contact direct,ce que font également les fibroblastes,et par opsonisation avec un anticorps spécifique (IgM ou autre).

Les macrophages libres ont une spécificité antigénique indépendante de l'espèce,ce qui n'existe plus pour les macrophages fixés(MONTFORT I97I).

Fonction immunologique des macrophages.

Pour SCHWARTZ les macrophages interviennent dans la réponse immune :

a) en extériorisant certains antigènes
b) en controlant la masse d'antigènes disponible par absorption,stockage et éventuellement rejet à l'extérieur des antigènes.
c) en emmagasinant les anticorps intracellulairement ou sur la membrane cytoplasmique (ASKONAS R.V.FURTh)

L'anticorps participerait au feed-back contrôle de la réponse immune en liant au macrophage l'antigène appreté.

Le macrophage agirait comme un servo-mécanisme en electronique qui stoke les informations,les reçoit,les modifie,les amplifie,et contrôle le niveau de réponse.

Pour THIERRY I97I existerait un contrôle génétique double sur les lymphocytes et sur les macrophages dans la réponse immunitaire,hypothèse soulevée d'une manière plus générale dans les granulomes par HURLEY etSHELLEY enI959.

ASHERSON(R.V.FURTH)et MARGO en I97I constatent que les globules rouges de mouton induisent dans d'autres organismes une hypersensibilité immediate sans hypersensibilité retardée.Inversement lorsque ils sont ingérés par des macrophages puis détruits,ces mêmes globules rouges de mouton entrainent une hypersensibilité retardée et non plus immédiate.

Les macrophages interviendraient donc dans l'extériorisation d'une hypersensibilité retardée à une petite molécule antigénique et un T.lymphocyte pourrait être nécessaire à cette manifestation.

COOMBS et FRANK I969 pensent que l'antigène serait à la surface des macrophages dendritiques par quelque type d'anticorps cytophilique.Ils citent WHITE (I968) pour qui la formation initiale des centres germinatifs pourrait représenter une réaction agglutinante entre cellules dendritiques portant l'antigène et de petits lymphocytes avec l'anticorps à leur surface.

SPECTOR et RYAN R.V.FURTH supposent un lien entre granulome d'hypersensibilité et le granulome à grand turn over, surtout si l'hypersensibilité à l'irritant ou à un antigène endogène peut lui-même causer prolifération et immigration de macrophages.

STIFFEL I97I constate que les B.K. stimulent peu la phagocytose alors que le B.C.G. l'augmente considérablement ainsi que les polysaccharides des bactéries gram - .Cette propriété du B.C.G. pourrait intervenir dans l'augmentation de l'immunité non spécifique.

CELLULES EPITHELIOIDES, CELLULES GEANTES.

Definition.

Les cellules épithélioïdes et les cellules géantes des granulomes sont universellement considérées comme issues des cellules macrophagiques monocytaires depuis les études avec radio-éléments.
Leur rôle précis reste inconnu.

REFVEM ecrit en I954 que l'on ne peut pas identifier les cellules épithélioïdes isolées ou en petits groupes car on les confond alors avec des fibroblastes ou des histiocytes.C'est seulement quand elles confluent en"masses épithéliales" qu'on leur donne ce nom.
Quoiqu'existant çà et là dans une réaction à corps étranger,elles sont un constituant permanent du granulome tuberculoïde.
"Le terme de cellules épithélioïdes a fini par signifier une orientation diagnostique plutôt qu'un critère de description cellulaire".
Devant les relations complexes existant entre cellules épithélioïdes et présence de phospholipides,REFVEM suppose trois mécanismes épithélioïdoformateurs :

a) granulomes où l'irritant contient beaucoup de phospholipides (conditions expérimentales)
b) granulomes où l'irritant primaire sera entouré de matériel phospholipidique(G. au quartz)
c) granulomes immunologiques où l'anticorps formé contient lui-même des phospholipides.

EPSTEIN I967,ne voit pas exactement ce qui relie les cellules épithélioïdes aux phagocytes mononucléaires.On ne sait pas si elles sont des phagocytes stimulés ou des cellules aberrantes.

Ultrastructure.

GUSEK I964,étudie la morphologie ultrastructurale des cellules épithélioïdes de nombreux granulomes.En général l'appareil de Golgi,les mitochondries sont bien développés et les ribosomes très nombreux.
SUTTON et WEISS comparent de même(dans R.V.FURTH),macrophages,cellules épithélioïdes,cellules géantes.
Les lysosomes sont plus nombreux dans les cellules épithélioïdes,les mitochondries et les filaments (50 à 90 Å) sont maximum dans les cellules géantes.

Pour EPSTEIN I967,les cellules épithélioïdes ont un haut niveau d'enzymes hydrolytiques lysosomiques,elles tuent les bactéries ingérées plus vite que les cellules phagocytaires non immunes.L'appareil de Golgi serait plus développé que dans les mononucléaires de même que les mitochondries et les ribonucléoprotéines de membrane.

JONE WILLIAMS I970,décrit des cellules épithélioïdes riches en enzymes lysosomiques avec un cycle des pentoses augmenté.Il différencie des cellules A synthétisant des protéines,et des cellules B synthétisant des lipoprotéines et des mucoprotéines.

SPECTOR I97I,note la preésence de phosphatases acides dans le reticulum endoplasmique et les lysosomes.Il précise la synthèse d'A.R.N. nucléaire et cytoplasmique.

Origine, Evolution.

L'origine macrophagique étudiée par éléments radio-actifs est précisée par SPECTOR I97I : dans le granulome au B.C.G. de la souris,seuls les macrophages digérant le B.C.G. donnent des cellules épithélioïdes.

Ces mêmes cellules épithélioïdes ne phagocytent plus le B.C.G. ou le staphylocoque blanc,mais"pinocytent" avidement le polystirène ou l'or colloïdal.Elles détruisent les protéines ingérées,elles vivent quatre semaines aboutissant soit à la mort,soit,par mitose,à une petite cellule ronde donnant un macrophage.

La possibilité d'évolution des cellules épithelioïdes en cellules géantes est universellement admise.La division mitotique ou amitotique ne semble pas jouer mais il y a disparition des membranes cellulaires (COMOGLIO I97I,SILVERMANN I963,DUSTIN I960 citant MAXIMOV I924).

Ces cellules géantes ne synthétiseraient pas d'A.D.N et seraient très faiblement phagocytaires (CARTERS I97I).

SPECTOR conclue en I97I,que les cellules épithélioïdes se différencient dans un granulome lorsque l'arrivée de macrophages dépasse le nombre requis pour ingérer un irritant non digestible,ou lorsque l'irritant digestible,atoxique est continuellement utilisable.Dès lors,de nouveaux macrophages sont en constant renouvellement et vivent assez pour prendre le caractère de cellules épithélioïdes.

Ils pourraient former dans le granulome une barrière entre macrophages contenant des bactéries (G.au B.C.G.) et l'hôte.Ils peuvent ingérer du matériel granulaire, le digérer,le détoxifier,ou bien excréter des enzymes entrainant une digestion extracellulaire.S'il en est ainsi,l'échange réciproque entre phagocytose et activité secrétoire,pourrait être regardé comme faisant partie d'une évolution spécialisée et réussie des macrophages.

LE FIBROBLASTE.

Origine,Evolution.

Pour GARRONE I97I,l'origine de la lignée fibroblastique est liée à celle d'un trop grand nombre d'autres catégories cellulaires (musculaires,sanguines,endothéliales;;)pour que l'on ait beaucoup à attendre de son indivitualité généalogique.Les capacités de synthèse du tropocollagène existent dans de nombreux types cellulaires autres que les fibroblastes (cellules épithélioïdes...).

L'individualité du fibroblaste serait à rechercher moins dans la nature des molécules élaborées que dans la quantité, les proportions et la spécificité comportementale (édification de hauts polymères et de paracristaux collagènes).

ROBERT PRIEST I972,estime que le collagène est synthetisé et forme des fibrilles typiques en culture de nombreuses cellules différentes qui prennent un type fibroblastique.

Fonction.

Le rôle important des fibroblastes dans l'élaboration des fibres collagènes est souligné par NIGRA I972,ESCOLA PICO I964,BRIGGAMAN I97I,MANNER I97I,

Les quatre familles macromoléculaires du tissu conjonctif (collagène,élastine,mucopolysaccharides et glycoprotéines de structure) sont synthétisées par les fibroblastes (GARRONE I97I,BOUISSON I97I).

Le fibroblaste développe des caractères typiques de muscle lisse dans le tissu de granulation qui rétrécit (myofibroblaste,GABBIANI I972).

GARRONE I97I,prend en considération les mouvements cellulaires de cette cellule qui aurait une action structurante (mécanomorphose des faisceaux collagènes par des facteurs dynamiques superficiels).Cette activité structurante serait avant tout le rôle du fibrocyte et non pas du fibroblaste.

La synthèse de fibres collagènes d'une part,d'A.D.N. d'autre part (replication cellulaire),ne sont pas compétitives (ROBERT PRIEST I972).

Morphologie,Ultrastructure.

Dans les granulomes,on ne peut différencier morphologiquement histiocytes,fibroblastes,cellules endothéliales.(LEVER I969).

Le reticulum endoplasmique rugueux est bien développé et son exubérance semble pouvoir être rapportée à la synthèse des précurseurs du collagène (BREATNACH p.82 I97I).

Pour BOUISSON I97I, dans la peau,avant 25 ans,le reticulum endoplasmique occupe la quasi totalité du cytoplasme alors qu'il diminue chez le sujet âgé pathologique.

Pour BREATNACH,les micrographies montrant apparemment des fibrilles matures à l'intérieur des fibroblastes ou en phase de rejet vers l'extérieur, doivent être interprétées avec beaucoup de précautions.En effet,les colorants colorent mal la membrane et de tels cytofilaments sont vus dans d'autres cellules.

L'agrégation de ribosomes,attachés au reticulum endoplasmique rugueux, est en cause dans les étapes conduisant à la production de tropocollagène que l'on pense séquestré dans les citernes et libéré d'une manière intermittente, soit par fusionde la citerne et de la couche plasmatique soit par des vésicules qui s'y attachent.

BOUISSON I97I,rappelle les deux hypothèses concernant l'évolution du matériel précollagène.

GOLDBERG I964, pense le collagène synthétisé dans le reticulum endoplasmique rugueux,puis transporté par des vésicules à la surface cellulaire sous forme soluble,véritable sécretion mérocrine.

FIBRES ARGENTAFFINES (F.A.). RETICULINE .

GENERALITES.

Les fibres du tissu conjonctif,colorables par les sels d'argent, ne constituent pas un ensemble précis comme les fibres collagènes par exemple.

Derrière les termes fibres de réticuline, F.A.,fibres en treillis, fibres en réseau, se trouvent plusieurs entités mal séparées, réunies par un aspect purement histologique : l'imprégnation par les sels d'argent.

Pour GANTER et JOLLES I970 p.I070, l'équivalent ultrastructural des F.A. du microscope optique n'a aucune structure homogène.

L'origine et le rôle du matériel argyrophile sont encore presque inconnus.

En langue anglo-saxonne, sont utilisés les termes "lattice fibers","reticulin","reticulum","reticular fibrils", "anchoring fibrils",en allemand "Gitterfasern","Bindegewebsfibrillen".Nous essaierons de prédiser la signification de tous ces termes.

Si des études ont été faites,durant ces dernières années sur l'aspect des F.A. dans les gencives (MELCHER), le foie la rate (VELICAN),les organes hématopoïetiques (WAITZ I97I),les organes lymphoïdes centraux (CORDIER I97I)..., il existe particuliérement peu de publications récentes concernant les F.A. des lésions granulomateuses ou cicatricielles (ESCOLA PICO.I964,CIVATTE.I963).

Ce fait est sans doute lié à la complexité qui se rapporte à ces fibres,ces dernières étant souvent assimilées depuis une quinzaine d'années à des fibres précollagènes dans les lésions inflammatoires.

HISTORIQUE.

KUPFFER en I876,décrit dans le foie un réseau de fibres se ramifiant à la surface des sinusoïdes, en étroite association avec les cellules qui portent son nom.

MALL I89I,cité par STUART I947, distingue ces fibres des fibres collagènes ou élastiques.Les premières résistent mieux aux acides et aux alcalins,elles ne sont pas attaquées par les sucs digestifs. Ces fibres étaient déjà connues dans les ganglions (reticulum),et dans beaucoup de tissus dont elles étaient la trame.MALL les décrit dans la rate,la muqueuse gastrique et intestinale,le foie,le poumon,la thyroïde,le muscle cardiaque,le parenchyme rénal y compris les basales.

OPPEL I89I,utilise le terme de "lattice fibers"signifiant fibres en treillis pour ce qu'avait décrit KUPFFER.

SIEGFRIED cité par STUART I947,isole des muqueuses de porc et de chien les" fibres du reticulum" qui donnent par chauffage en milieu hydraté, une gélatine différente de celle obtenue à partir du collagène.Il en étudie les propriétés physico-chimiques.

MARESH en I905,décrit leur argyrophilie et des structures analogues dans l'utérus gravide.

FERGUSON en I9II,décrit des fibres argyrophiles à la jonction dermo-épidermique.

ZURHELLE I92I, étudie les fibres argentaffines des ganglions syphilitiques et d'autres dermatoses.

MILLER I923,les étudie dans la tuberculose.

WAY et KLOVEKORN I926,étudient 80 dermatoses différentes sous la direction de ZURHELLE.

BIZZOZERO etudie les F.A. dans la lèpre,la syphilis,les tuberculoses cutanées (I925).

FOOT I925-I927,étudie les fibres argentaffines de la tuberculose expérimentale du lapin.

STUART et WAY I927,étudient les "lattice fibers" dans les cancers cutanés.Ils reprennent l'idée de ZURHELLE selon laquelle ces fibres maturent quelquefois en fibres collagènes. Cette hypothèse est reprise par FOOT,MALLORY PARKER I925,contestée par DUBLIN I946.

Les auteurs ci-dessus sont cités par STUART C. WAY et par DUBLIN I946, dans sa synthèse sur "Reticulum".

BATE-SMITH I947 (cité par GANTER), distingue pour la première fois semble-t-il,les fibres de réticuline vraies et les fibres précollagènes, sans constituant lipido-glucidique.Les premières se voient dans le parenchyme du foie, des reins...,les secondes dans les tissus de granulation, les granulomes...

LITTLE et KRAMER I952,différencient la réticuline corticale des reins d'enfant avec matrice glucoprotéique P.A.S.+ des fibres précollagènes négatives au P.A.S.

JACKSON et WILLIAM I957, differencient chimiquement la "réticuline des basales" et les fibres précollagènes des granulomes au carageenan.

Parmi les articles récents, citons les travaux de PAUL GROSS I962-I963,dans les pneumopathies expérimentales; MELCHER étudiant les F.A. des gencives,ESCOLA PICC,MATAKAS que nous reverrons plus loin.

FIBRES RETICULINIQUES VRAIES.

Elles ont des propriétés physiques,assez semblables à celles des fibres collagènes :diffraction des rayons X, inaction de la trypsine,action des collagènases et de la pepsine.

MELCHER I965,leur trouve une résistance plus grande aux actions protéolytiques des processus inflammatoires.

Ultrastructuralement,elles ne donnent pas d'images spécifiques.ZELICKSON I967 p.243,réunit fibres précollagènes, tropocollagène et réticuline.BREATNACH I97I p.22 et 24, différencie pré et tropocollagène (250à 400 angstom de diamètre),des fibres réticulaires vraies (I00 à200 ang.).

Chimiquement, la "réticuline" en particulier dans les muqueuses digestives, tire sa spécificité de la présence de glucides (8 fois plus que le collagène), et de la présence de lipides, dont de dernier est totalement dépourvu. (WINDRUM I955, BERRENS et DRIEL I962, cites par GANTER I970).

Le pouvoir antigénique de la substance extraite de ces fibres est diversement interprété : commun entre basale épithéliale et basale glomérulaire rénale chez les rongeurs (-MYERS I966). Il a été décrit des anticorps "antiréticuline" chez des enfants avec syndrôme de malabsorption digestive. (-VON ESSEN I972).

Histochimiquement (voir tableau p.), les fibres réticuliniques vraies sont P.A.S.+, alors que les fibres collagènes ne le sont que faiblement. L'action du bleu de toluidine est variable.

VELICAN I965, insiste sur la variabilité de la coloration des fibres suivant leur localisation. (article détaillé au chapitre histochimie).

Histologiquement ce sont des fibres stables, répondant aux colorations sus-citées, présentant des anstomoses (MELCHER I963).

FIBRES PRECOLLAGENES.

Les fibres précollagènes ou collagènes immatures seraient les fibres vues dans les lésions cicatricielles et granulomateuses, en particulier tuberculoïdes.

Ce sont elles que concernent ce travail d'après les théories actuelles. Sans être formellement séparées des fibres réticuliniques vraies, il est classique de les différencier sur l'absence de constituants glucidolipidiques (JACKSON WILLIAM I957).

Sans doute peut-on en rapprocher l'"argyrophile network" qui est le premier à apparaître dans la peau de l'embryon, avant les fibres collagènes vraies (DUBLIN I946 p.307, STUART WAY p.483, I947) (LEVER I967).

MELCHER I963, voit dans les lésions inflammatoires chroniques des gencives, une trame réticulinique vraie, donnant un aspect fin, régulier, et ramifié d'une part, avec de grosses fibres argentaffines ondulées d'autre part, qui sont les fibres collagènes vraies altérées.

Elles ne présentent pas de véritables ramifications. Elles paraissent se continueravec les fibres collagènes.

Cependant, les distinctions entre fibres collagènes vraies et précollagènes ne doivent pas être trop figoureuses, BREWER EN I959 rapproche fibres réticuliniques vraies et fibres précollagènes, par leur biréfringence intrinsèquement négative et positive en périphérie des fibres. D'autre part la collagénisation des fibres réticuliniques vraies serait possible pour beaucoup d'auteurs (LAZARUS I969).

En conclusion,l'hétérogénéité des F.A. évoquée dès I945,dépasse peut-être les simples notions de fibres précollagènes et de fibres réticuliniques vraies,pour interesser un ensemble de fibres définies par un squelette fibrillaire de périodicité précise (640 angstrom),de composition chimique et d'architecture variables,mal connues, et de fonction plus imprécise encore (BREATNACH p.I74).

Le présent travail ne concerne que l'étude morphologique des F.A.,supposées être précollagènes,après coloration de GORDON-SWEET. Notons dès maintenant,que nous avons vu très souvent sur les coupes observées,les F.A."précollagènes" des lésions inflammatoires et tumorales,en continuité apparente avec les F.A.stables des basales glandulaires, cutanées,vasculaires...

RETICULINE DES LESIONS INFLAMMATOIRES, ET F.A.

MELCHER I963,décrit dans les gingivites chroniques,des fibres collagènes altérées,disparaissant en donnant des débris non colorables d'une part,et étant l'objet de dépôts de jeune collagène argyrophile témoin de cicatrisation d'autre part. Le jeune collagène peut être lui-même détruit, donnant des granules dispersés.

MELCHER décrit enfin un réseau indépendant de fibres réticuliniques vraies,résistant mieux au processus inflammatoire que les fibres collagènes et précollagènes. Pour lui,les grosses fibres ondulées non branchées sont des fibres précollagènes nouvellement formées dans la gencive, et témoignent d'une cicatrisation active.Inversement de nombreux granules argyrophiles seraient en faveur d'une désagrégation rapide.

LEVER I969, estime la formation de fibres précollagènes, fonction de la présence de cellules mésenchymateuses et de l'âge des lésions.

a) nombreuses cellules mésodermiques jeunes = fibres précollagènes nombreuses (granulome tuberculoïde,réticulose)
b) sarcomes indifférenciés = pas de fibres précollagènes
c) cicatrices,chéloïdes = fibres précollagènes se transformant en fibres collagènes vraies

Pour STUART WAY,DUBLIN,les F.A. des granulomes semblent apparaître autour des vaisseaux, et leur origine à partir de cellules endothéliales dans les granulomes a été soulevée jadis (I927-I946).

Ces hypothèses pathogéniques semblent aujourd'hui abandonées, par contre nous avons souvent trouvé de tels aspects morphologiques dans le présent travail,et nous les avons mentionnés.

STUART WAY en I947,ne voit pas une origine nette des F.A. à partir des éléments cellulaires dans les nombreuses dermatoses qu'il étudie; par contre il remarque la richesse en F.A. des zones de dégénérescence collagène, sans rapport avec la densité des cellules inflammatoires.
Il conclut en soulevant l'hypothèse de la formation des fibres grâce à un enzyme qui agirait sur la substance fondamentale.

PAUL GROSS en I96I, étudie les pneumopathies expérimentales du cobaye (par tuberculine,quartz,B.K.vivants et morts ...).Dans toutes ces atteintes, il décrit des F.A. néoformées, branchées latéralement sur la"réticuline axiale" des alvéoles pulmonaires. Elles forment un réseau qui , avec le tissu néoformé remplit plus ou moins l'alvéole. L'épaississement et la condensation apparente de ces fibres signeront leur maturation et leur collagènisation.
L'auteur décrit les signes de dégénérescence des fibres:
a) fragmentation (aspect brisé et cassé des extrémités de fragments)
b) épaississement irrégulier
c) apparence lytique des fibres par disparition graduelle au lieu de terminaisons brusques
d) fibres isolées
e) fragment de réseau isolé.
L'auteur insiste sur l'absence de relations entre nécrose cellulaire et dégénérescence des fibres.
Il décrit la possibilité d'un double processus de genèse et de destruction des fibres,pour la réparation des alvéoles, leur remodelage par analogie avec l'ossification secondaire par exemple.
La phagocytose des fibres,vues dans les macrophages et les cellules géantes est citée. Leur persistance dans les tissus nécrosés prouverait que les enzymes libérés par la nécrose cellulaire sont moins actifs que ceux des macrophages vivants.

En I963, PAUL GROSS,fait inhaler des enzymes protéolytiques à des animaux atteints de silicose expérimentale; il précise les signes de dégénérescence réticulinique : grains fins argentaffines le long de fibres transparentes, fibres courtes en masses avec extrémités déchiquetées ou dentelées. Les F.A. sont détruites,tant dans les lesions aigues que dans les lésions chroniques.
L'auteur ne différencie pas fibres réticuliniques vraies et fibres précollagènes,mais précise avec de nombreux détails les modifications entrainées par l'inflammation.

Pour DUBLIN,I946,l'abondance du réseau argentaffine est sans intérêt dans le diagnostic des différents granulomes sinon pour différencier gomme syphilitique et tuberculose.
HELMUTH TRITCH I957,rapporte l'opinion de nombreux auteurs pour qui les F.A. sont des fibres précollagenes mais surtout,il rapporte l'opinion de HERINGA ,pour qui les F.A. pourraient provenir de la refonte du collagène,hypothèse que nous tenterons de développer.

SYNTHESE DES SUBSTANCES CONJONCTIVES ET LEUR LYSE.

Origine

Les lésions inflammatoires donnent naissance à un matériel argyrophile généralement abondant. Cela revient à utiliser l'équation : F.A.= fibres précollagènes dans les lésions granulomateuses.(MALLORY PARKER I927,MAXIMOV I928)

La formation des substances conjonctives,fibrillaires ou pas,est encore mystérieuse,nous ne ferons que résumer quelques hypothèses à ce sujet.

Pour MAXIMOV I930,les fibrilles naissent soit dans les cellules,soit de la condensation des substances interfibrillaires.

STUART,WAY I947,déjà cité p.22,reprend cette hypothèse ainsi que THOMAS NIGRA en I972, sur des bases plus précises.

Expérimentalement,les F.A.ont été surtout décrites dans les cultures de fibroblastes,mais CHEVREMONT I964 cite MAXIMOV et BLOOM,montrant des fibres synthétisées dans des cultures pures de lymphocytes,de cellules épithéliales...

La synthèse des fibres par les fibroblastes est favorisée par un facteur né de l'interaction macfophage-silice colloïdal(ALLISON R.V.FURTH,HEPPELSTON I967).

La synthèse de collagène existe dans les chondrocytes (LAYMANN I972).

La vitesse de synthèse du collagène par les fibroblastes humains serait fonction de l'âge des fibroblastes (MANNER I97I).

La synthèse du collagène n'est pas ralentie par la division des fibroblastes (PRIEST,I972).

L'on différenciera les fibres collagènes visibles dans les macrophages pseudo fibroblastiques après phagocytose d'un processus de synthèse intracellulaire.(CULLEN I972).

MATHE et coll. I972,rappellent la richesse en fibres argentaffines des tumeurs à cellules réticulaires (ex-cellules souches,en fait incapables de division).

Pour MELCHER I963,les F.A.ondulées non branchées (fibres collagènes jeunes),sont vues associées à des fibroblastes apparemment actifs,qui leur donneraient naissance. Il cite JACKSON et WILLIAMS,qui établissent un parallelisme entre la présence de F.A.et de mucopolysaccharides dans les lésions inflammatoires .

PAUL GROSS voit dans les F.A. ondulées non ramifiées des formes de dégénérescence,dans certains cas,de fibres collagènes. Nous nous permettons d'insister sur la possibilité de F.A. non pas issues de l'édification fibroblastique,mais,dans certains cas,résultantde la transformation des fibres collagènes altérées.

Nous avons constaté effectivement, dans les lésions inflammatoires aigues, l'existence de F.A. en continuité avec des fibres collagènes plus ou moins altérées.

Outre l'existence de F.A. précollagènes, l'on pourrait peut-être envisager l'existence de F.A. "postcollagènes" ou "métacollagènes". Comme l'écrit MELCHER en I963 : l'origine intime de ces remaniements nous échappe. '

Mécanisme de l'élaboration des fibres.

En faveur de la genèse directe des fibres à partir des fibroblastes, de nombreux travaux sont concordants.

PRIEST I972, "la formation de collagène est une fonction spécialisée des cellules".

D'après les études ultrastructurales, la dilatation du reticulum endoplasmique rugueux, observé dans le prolongement des fibroblastes, témoigne d'une activité de synthèse. (PUCHTLER I964, BREWER I959).

Rappelons que le reticulum endoplasmique rugueux possède des granules de ribonucléoprotéines attachées à sa paroi.

On note une radio-activité de la proline marquée, participant à la synthèse du collagène, visible dans l'ergastoplasme, dans l'appareil de Golgi puis dans des vésicules qui s'accolent à la paroi du fibroblaste. (REVEL I963).

Certains ont émis l'hypothèse d'une formation intracellulaire des fibres élémentaires de collagène. (WASSERMAN I954, GIESEKING I959, YARDLEY I960, CHAPMAN I96I).

La microfibrille ainsi formée, visible au microscope électronique, pourrait traverser la paroi là où existeraient des discontinuités. (ZELICKSON I963).

Beaucoup pensent actuellement, à l'organisation extracellulaire des microfibrilles élémentaires du collagène. (PUCHTLER I954, GROSS I955, JACKSON I956, PORTER I959, BREWER I959 ; PROPST et RATZENHOFFER I957), en présence de mucopolysaccharides acides (BRANDWOOD I963).

Cet aspect serait objectivé par le microscope électronique : trainées de fibres dans le prolongement du fibroblaste, mais en dehors (GARRONE I97I, LEAK I968).

Toujours dans le cadre de la synthèse extra-cellulaire des F. A., citons PROPST et RATZENHOFER I957, qui évoquent une néoformation "autonome" de fibres dans les zones de nécrose tuberculeuse, à distance de tout élément fibroblastique. Rappelons l'observation de ROULET DOLJANSKY (Virch Arch. 29I, 260, I933) concernant l'édification de fibres conjonctives, à partir de cellules situées de l'autre côté d'un filtre de cristal

Une telle néoformation pourrait résulter d'actions enzymatiques hypothétiques, quenous allons aborder au paragraphe suivant, à partir d'un matériel préfibrillaire.

soit néoformé , soit anciennement fibrillaire , mais détruits par la collagénase (matériel caséonécrotique) et remodelé .

A l'appui de ces constatations, rappelons l'expérience de NAGEATTE et GUYON (American J. Of PATH. 6, 631, 1930) qui, à partir d'une solution de collagène diluée par l'acide acétique, puis filtrée, puis traitée par Na Cl, obtiennent à nouveau des fibres argyrophiles.

POLICARD (Revue hémato. 10, 3, 1955) dans la nécrose silicotique évoque la même hypothèse (formation de fibres dans le matériel nécrotique sansparticipation cellulaire)

José ESCOLLA PICO 1965 p 302 insiste sur le fait que les prolongements fibroblastiques échappent à l'examen du microscope optique et il rejette les théories sus citées.

Condlure sur la synthèse du matériel fibrillaire dans les lésions inflammatoires est impossible actuellement. Nous citons les considérations de GARRONE et PAVANS de CECATTI (1971)
"un polypeptide de taille déjà considérable est lié à l'A. R. N. ribosomal au niveau duquel l'hydroxylation de la proline se réalise (UDENFIED 1966, Science, Tome 152 p 1335); mais on ne sait précisément où se déroule l'agrégation hélicolidale des trois chaînes formant le tropo collagène monomère et, si l'on a pu déceler la présence intra-cellulaire de ce collagène, tout reste obscur quant à la polymérisation ultérieure en profibrilles, puis en fibres périodiques... Dans les conditions physiologiques normales, seule la polymérisation des monomères en protofibrilles pourrait se dérouler éventuellement dans la cellule conjonctive.

ETUDE des enzymes intervenant dans l'élaboration des fibres.

L'étude des enzymes intervenant dans la synthèse des fibres conjonctives permet d'éclairer certains points de ce domaine encore obscur.

Nous nous référons tout d'abord à l'article de Thomas NIGRA (1972), qui retrace les étapes connues de la synthèse des substances préfibrillaires, à partir des acides aminés des ribosomes.

(Voir tableau)

Galactose et Glycosylgalactose sont attachés par des transférases qui seraient liées à la membrane et pourraient servir au transport du procollagène à l'extérieur de la cellule (SPIRO, J. BIOL. chem., 246, 4899, I97I).

Une pathologie surtout dermatologique liée à la baisse de peptidyl lysil transférase auraient été récemment décrites (Thomas NIGRA I972 p 45).

Les liaisons transverses (CROSS LINKING) sont indispensables à la formation des grosses fibres de collagène .

La régulation post-ribosomale de la synthèse du collagène serait sous l'action directe des cinq enzymes cités par Thomas NIGRA, plus la collagénase, et qui seraient en grande partie synthétisés par le fibroblaste, où les molécules non hydroxylées seraient retenues dans la cellule. (EINSEN I969, I970, LAZARUS I969)

Nous en rapprochons les constatations de BAZIN et DELAUNAY I97I, qui isolent deux cathepsines de granulomes inflammatoires du rat, cathepsines D, protéolytiques, et une autre cathepsine, collagénolytique, anti-inflammatoires vis à vis du collagène formé en excès.

Une source de collagénase pourrait être le fibroblaste (LAZARUS I969,) mais aussi macrophages et cellules géantes (SALTHOUSE I972).

En corollaire à ces travaux concernant les enzymes des fibres conjonctives, citons les travaux de HEPPLESPON et STYLES (I967) ALLISON (RV. FURTH) (I969) qui isolent un facteur extra-cellulaire dans les granulomes expérimentaux à la silice, de nature peut être lipidiques, lequel stimule la collagéno-génèse dans une culture de fibroblastes (Or les granulomes silicotiques étudiés dans ce travail se sont montrés particulièrement riches en fibres).

ULTRA-STRUCTURE

Comme il a déjà été écrit, rien de spécifique n'est vu au microscope électronique en ce qui concerne les F. A.. GANTER et JOLLES I970 p I07I ne trouvent pas de corrélation avec les travaux de LITTLE et KRAMER I952, KUHN I958, quant à l'existence d'une gaine opaque aux électrons autour de fibrilles primaires type collagène.

VON HERRATH I95I étudie les F. A. de la pulpe rouge, de la rate de chat ultra-structuralement. Il décrit des fibrilles simples, de 450 A de diamètre, ne se ramifiant pas, n'ayant qu'une différence de diamètre avec les fibres collagènes, et il constate, après argantation, de grosses granulations argentiques à la surface de ces fibres dites "de réticuline".

PROPST et RATZENHOFFER I957, décrivent dans la nécrose caséeuse, tuberculeuse pulmonaire et testiculaire, trois groupes de fibres, après examen au microscope électronique, après essai d'argentation.

I) fibrilles de I70 à 240 Å, de diamètre, peu contrastées par rapport au milieu ambiant.

2) fibrilles de 420 à 740 Å de diamètre, ressemblant aux F. A. de la rate, avec argentation superficielle seulement, faisceau plus ou moins lache.

3) fibres de 500 à 900 Å de diamètre disposées plutôt en faisceau, visibles en périphérie de la nécrose. Ces dernières ont une périodicité de 800 Å à peu près, et ressemblant aux fibres précollagènes des tendons.

ZELICKSON 1967 groupe sous le terme réticuline les fibres de 250 à 750 Å de diamètre, vues sous la basale cutanée, entremêlées de fibres collagenes vraies, et de fibrilles plus petites. Pour lui, elles seraient faites de tropocollagènes et de précollagènes.

BREATNACH I97I décrit dans le derme une membrane basale à laquelle des "filaments ancrants" seraient attachés. Il décrit un dense réseau de fibres situées sous cette membrane, et dont le diamètre irait de 240 à 400 Å, et dont la périodicité serait collagénique. Pour lui, les fibres de diamètre inférieur à I00 ou 200 Å seraient réticulaires. Enfin, il décrit un tropocollagène de I4 Å de diamètre.

MATAKAS en I97I a fait une étude très poussée des F. A. dans différents organes sains, et dans différents sarcomes. Il a comparé l'image ultra-structurale et les colorations usuelles (trichome , hémateine éosine, VanGieson etc...).

Pour lui, ce que l'on appelle fibres de réticuline au microscope optique, n'a aucune structure homogène, au microscope électronique.
Il décrit trois substrats différents aux F. A.

I) F. A. des membranes basales.

Cette première catégorie de fibres serait faite de plusieurs couches d'une substance entre lesquelles se disposent des fibres collagènes de 7µ x 0,6µ .
Il les décrit en particulier, dans les les neurinomes, les angioblastomes, et les hemangioblastomes,

II) Le plus souvent il observe une substance amorphe, intercellulaire, avec quelques fibres collagènes au seinde cette substance, mais trop peu nombreuses pour en être la partie essentielle. Ces aspects sont décrits, en particulier, entre les cellules de lymphosarcomes, plasmocytomes, médulloblastomes, gliomes, rate saine, ganglions sains...

III) Il décrit enfin, des microfibrilles de 50 à 120 Å de diamètre, proches des constituants élémentaires des fibres élastiques, qui semblent donner, dans certains cas, un aspect de F. A. au microscope optique (muscle sain, méiningiome, hémangio-péricytomes) Ces élements sont en contact direct avec les basales de la peau. Ils seraient spécifiques, autonomes, ou bien précollagènes.

Pour MATAKAS, identifier catégoriquement "réticuline" et fibres précollagènes est abusif, par contre il existe des relations indubitables entre les fibres du type I et les fibres du type collagènes pures.
D'autre part il existe quelques structures collagènes dans le type II.
Quant aux micro-fibrilles du type III, leur rapport avec les fibres collagènes est inconnu. Peut être sont-elles très proches des micro-fibrilles précollagènes, ou bien des "anchoring fibrils" filaments ancrants (BREATNACH p24 etc), (HAUST, 1965).

Pour l'auteur, l'hypothèse de cellules épithéliales produisant leur propre membrane basale, est peu vraisemblable, ainsi que l'hypothèse qui voudrait faire des F. A. un stade obligatoire à la formation des fibres collagènes.
Remarquons que la première hypothèse est contredite par les travaux récents de BRIGGAMAN 1971.
Par contre, il conclut à des inter-relations étroites des substances identifiées au microsope électronique, entre elles et avec les fibres collagènes (voir shéma).

Remarquons que, dans ce très important travail, le probème des F. A. des granulomes inflammatoires n'est pas abordé, mais ce démembrement des F. A. fixes nous a semblé interessant à citer.

HISTO-CHIMIE DES F. A.

Depuis la description en I905 par MARESH de l'argyrophilie des F. A., de nombreuses techniques d'argentation ont été utiliséestandis que le pdy-morphisme ulta-structural, histo-chimique, de ces fibres n'est que d'observation récente.
Les caractères histo-chimiques des F. A. ont été étudiés depuis une vingtaine d'années, en particulier par VELICAN à Bucarest. Nous ne ferons queciter quelques travaux récents, en rapport avec les autres colorations des F. A.

FOOT (Am J. Path. 3, 40I, I927) essaie de différencier collagène et "fibres de réticuline" par la fuschine acide de la réaction de VAN GIESON, par le Vert lumière, par le bleu d'aniline.

LITTLE et KRAMER (nature I952) différencient "réticuline" de la médullo-corticale du rein d'enfant, des fibres de collagène vraies, et évoquent pour les premières la présence de gluco — protéines.

DUPRE I953 étudie le réseau de réticuline sous-dermique (Argentaffine), et la membrane basale de la peau (P. A. S. +=polysaccharides) et conclut à l'identité entre les deux.

VELICAN (I962) par les colorations de Van Gieson, P. A. S., B. T., Gomeri, avant,après sulfation, décrit des modificationsprécoces dans l'hépatite chronique cirrhogène, ces modifications précédant celles de l'argentation des fibres.

VELICAN (I965) étudie la fraction glucidique de la réticuline dans divers organes.

I) Etude des groupements acides au bleu de toluidine et au bleu alcyan.

Il conclut à tros aspects différents, suivant les organes (voir ci-dessous).

II) Etude des groupements alcool :

Estérification par acides forts, coloration au bleu de toluidine, nettedans : F. A. des poumons
ganglions lymphatiques
reins
pancréas

Oxydation par l'acide périodique et coloration par le réactif de Schiff: F.A.nettes : reins
: poumons
: pancréas
F.A. faibles : myocarde
: rate
: surrénales
: ganglions lymphatiques
F.A. très faibles : foie

III) L'auteur rapproche l'hétérogénéité des fractions glucidiques de l'hétérogénéité des éléménents vus au microscope électronique : substance fondamentale et nombreuses fibrilles collagènes, substance fondamentale et rares fibrilles collagènes, substance fondamentale sans support fibrillaire, suivant les cas.

MELCHER I963 étudie le double réseau argentique des gingivites (réseau fixe et réseau néo-formé pré-collagène).
Il conclut, après de nombreuse s colorations, que le composant polysaccharidique des F. A. peut être précocément détruit dans l'inflammation. Inversement, autour des fibres argentaffines, s'amoncellent des muco-poly-saccharides. En I966, il reprend cette étude d'une manière plus détaillée (voir tableau récapitulatif).

VELICAN I967 étudie l'action du lysozyme sur la basale des capillaires. Il conclut à l'existence d'une glucose amine composant le cément compris entre fibres et cellules endothéliales, spécialement sensibles au lysozyme.

VELICAN I968 étudie le réseau argentaffine du foie. L'argyrophilie des fibres "réticulées" correspondrait à la présence d'hexoses riches en groupes hydroxyles qui donnent des groupes carbonyl , après oxydation.
Il y aurait e n plus quelques lipides, avec fonction aldéhydique.
L'élimination d'héxose amines débloque les radicau réactifs entrainant la désagrégation des fibres (glucose amine rompue par lysozyme).
La collagénisation serait le remplacement par des fibres collagènes d'un complexe glyco-lipo-macromoléculaire.

IMMUNOLOGIE.

Il existe au moins un antigène unique spécifique de membranes basales et de "réticuline " dans le glomérule de rein de rat (MYERS I966).

De même, existerait un anticorps anti-réticuline ou anti-membrane basale chez des enfants et des adultes

O B S E R V A T I O N S

Dans notre travail,nous avons tenté de comparer différents granulomes inflammatoires colorés par l'hématéine éosine et par argentation (méthode de GORDON SWEET).

Sur le plan diagnostique, il s'agissait de :

Six cas de tuberculose cutanée, deux ulcérations et quatre lupus. Trois fois (I2407,I5375,20I46) nous n'avons pas eu connaissance du résultat de la culture sur milieu de LOEWENSTEIN. Chaque fois,l'épreuve thérapeutique(RIMIFON, STREPTO.)fut absolument concluante.

Huit cas de lèpre lépromateuse,dont un cas de poussée réactionnelle grave (I7824). Chaque fois, la coloration de Zielh montrait de nombreux bacilles en globi.

Trois cas de lèpre tuberculoïde de diagnostic plus difficile que les précédents.
I2293 = T. majeure,Mitsuda +,ayant bien réagi au Fanasil.
I2523 = T. majeure ou "paratuberculoïde",quelques bacilles épars dans des cellules histiocytaires,Mitsuda +.
I9I67 = tubercules du sourcil chez une jeune femme ayant vécu en pays d'endémie. Histologie impossible à différencier d'une sarcoïdose. Pas de troubles anesthésiques,ni sudoraux.Légère dépigmentation.IDR IO u négative.KWEIM sans réaction au bout de 2I jours,par contre Mitsuda +.Bacilles de Stephansky positif au I/8. Disparition en mois d'un an sous Sultiréne des signes cliniques.

Deux IDR à 3 unités biopsées au bout de 3 et 8 jours.

Neuf réactions de Mitsuda positives,dont trois seulement chez des lépreux confirmés.

Cinq acnés (conglobata, profonde, trois rosacées).

Trois sarcoïdoses pour lesquelles,il n'y a pas eu de réaction à l'antigène de KWEIM. Ce test est rarement pratiqué par les dermatologues,qui voient surtout des lésions localisées comme l'écrit R.DEGOS dans son traité de Dermatologie.
I20II = lésions cutanées,ganglions médiastinaux,cuti (-).
I2I03 = lésions cutanées sur traumatisme ancien,lésions pulmonaires, cuti (-).
I335I = BBS cutané suivi depuis I5 ans,cuti faiblement +.

Six granulomes à corps étranger (GCE) sans structure cristalline visible.

Origine des cellules conjonctives

Ancienne conception resumée par :
· Cheuremont, Dustin, Leves

Cellule reticulaire primitive de topographie variable

- → Lignées myéloïdes (erythroblastique, myelocytaire, megacaryocytaire) (moelle)
- → Lignée lymphocytaire (Lymphoblaste → Lymphocytes) (ganglions)
- → Cellule réticulaire jeune (Syst reticulo endothelial, rate, gg)
  → Histiocytes ⇌ Fibroblastes
  ↘↗ ¢ endothéliale

Nouvelles hypothèses resumées par Mathé et Coll 1972

Cellule mesenchymateuse primitive (osseuse)

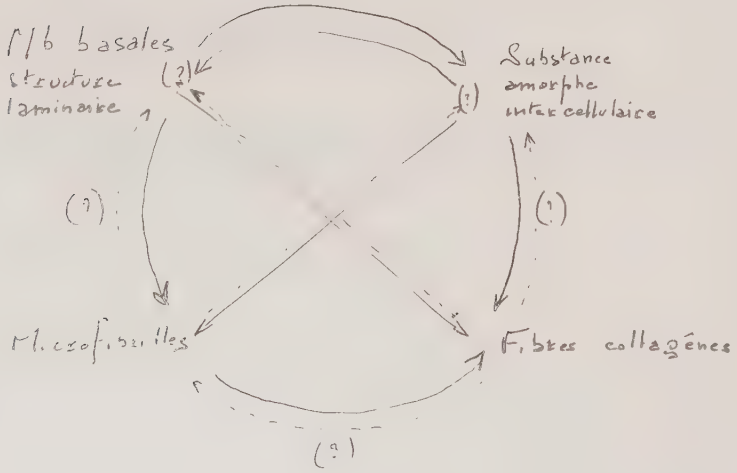
- → B Lymphocytes → Aspect lymphoblastique → BL activé
- → T Lymphocytes → Aspect lymphoblastique → TL activant
- → Lignée mono-histiocytaire comprenant entre autre ¢ reticulée du foie, rate, macrophages et histiocytes
- → Lignée myéloïde (osseuse)
- ? → Cellules endothéliales des capillaires
- ? → Fibroblastes ?

Ultra-structure des cellules macrophagiques

(d'après Sutton et Weiss, R.J. Fokth 1969)

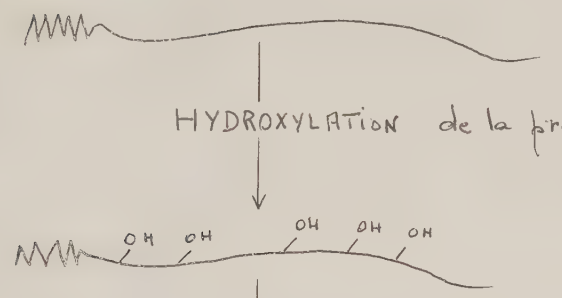
	Macrophages	¢ épithélioïdes	¢ géantes
Margination chromatinienne	+ +	↘	↘
Nucléole & complexe	+	+	+
Ecto - Endoplasme	↗	↗	↗
Lysozomes	+ +	+ + +	+ + + plus ↘
Reticulum endoplasm. rugueux	+ +	+ +	+ +
Ribosomes libres	+ +	+ +	+ +
Golgi (Appareil de)	± (petit)	↗ ↗	↗ ↗
Mitochondries	± (peu)	↗ ↗	↗ ↗ ↗
Filaments (50 à 90 Å)	± (peu)	+ +	↗ ↗ ↗ ↗
Pseudopodes	+ +	+ +	+ +

Relations entre les constituants de la Substance Fondamentale du tissu conjonctif (hypothèse de Matatras 1971) et possibilité de transformations mutuelles d'après cet auteur. (en pointillé hypothèses moins vraisemblables, en traits pleins, hypothèse vraisemblable)

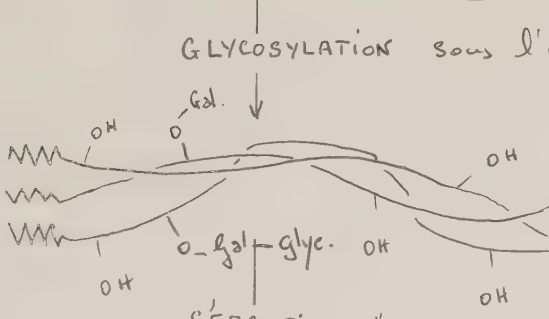


Schema de l'élaboration des éléments constitutifs du collagène d'après Thomas Nigra (1972)

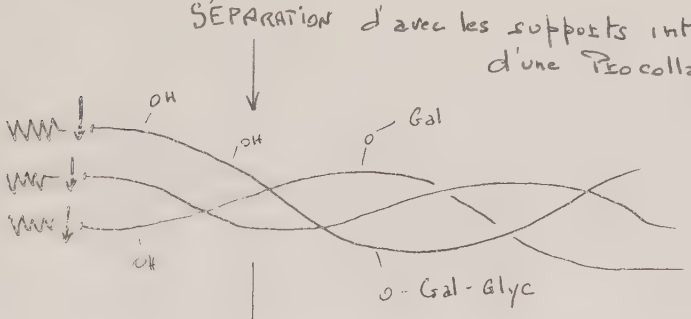
Ribosome : Polypeptide ribosomal # 1000 acides aminés = chaine α



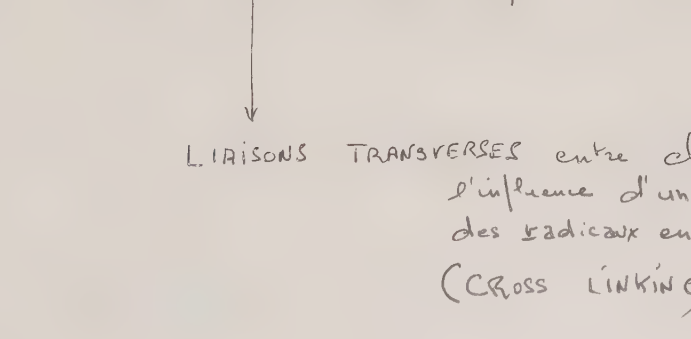
HYDROXYLATION de la proline et de la lysine sous l'influence d'une peptidyl lysine hydroxylase et d'une peptidyl proline hydroxylase



GLYCOSYLATION sous l'influence d'une glycosyl transferase et d'une galactosyl transferase



SÉPARATION d'avec les supports intra cellulaires sous l'influence d'une Procollagène-protéase



LIAISONS TRANSVERSES entre chaînes élémentaires sous l'influence d'une Lysyl oxydase condensant des radicaux en Lysyl et hydroxyLysyl aldéhyde (CROSS LINKING)

Les Transferases, liées à la membrane cellulaire, pourraient servir au transport du procollagène à l'extérieur de la cellule Formatrice (Spiro, J. Bio. chem. 246, 4899, 1971)

Un polypeptide de taille déjà considérable est lié au RNA ribosomal au niveau duquel l'hydroxylation de la proline se réalise (Udenfried 1966, Science, T152, p1335)

On ne sait où se déroule précisément l'agrégation helicoïdale des 3 chaînes formant le tropocollagène monomère (Gorrone) (1971)

Principales colorations des fibres collagènes et argentaffines

(d'après Little et Kramer, Melcher, Velican, Granter)

	Mb Basale	Mb basale ds inflammation	F.A. fixes	F.A. fixés ds inflammation	F coll adultes	F. coll ds inflamm.	F. pré-collagènes ds inflammation	R
Hematoxyline eosine					0		+	
Gordon Sweet (Argentation)			+		Brun doré →	Brun pâle	+	
Bielchowsky					Jaunes		noires	
Mallory							Bleu	
Picro fuschine de Van Gieson					Rouge v.f.		±	
P.A.S.	+	0	+	0	#0		rouge ++	
P.A.S. + amylase (Mps. neutres)	+	0	+	→0				MPS périph
Bleu Alcyan (B. A.)			Colorabilité variable suivant l'organe considéré	+		+		
B. A. + P.A.S.			+++	+		+		
Cyanure de Solochrome acide					+	+		
BA. + Solochrome acide			0		+ (rouge)	rose en périph.	rose pâle	
BA + Rouge neutre			0	+		+		
Metachromasie par sulfatation				0	+ (orthochr.)	0	+ (metach.)	
Bleu aniline (Heidenhain)					→0	+ (Bleu)	+ (Bleu)	

Six cas de granulomes silicotiques avec structure cristalline visible, notion de traumatisme.

Nous devons deux biopsies de réaction de KWEIM, chez des sujets atteints de BBS, à l'obligeance du Professeur TURIAF.

Neuf cas de lésions tuberculoïdes avaient un diagnostic imprécis, en particulier :

II 984 : type BBS sur GCE, régression sous CORTANCYL-INH
I2 I93 : bourrelet du front chez une GOUDELOUPEENE cuti -, mitsuda - = T. mineur ou BBS ?
I3 76I : lésions tuberculoïdes ayant précédés un lupus érythémateux viscéral.
I6 8I9 : BBS isolé du visage (?) (mais cuti +)
I6 859 : idem I6 8I9

Critères de notation à l'hématéine éosine et après argentation.

Les aspects observés furent cotés :

0	=	caractère absent
±	=	caractère inconstant
+	=	caractère présent
++	=	" net
+++	=	" très marqué

En ce qui concerne la description des lésions colorées à l'hématéine éosine, nous avons retenu la topographie et la taille de l'infiltrat, la possibilité d'inflammation péri-vasculaire, de turgescence endothéliale (vascularite), de localisation périannexielle élective La composition cellulaire de l'infiltrat a été détaillée. De même fut recherché une condensation de collagène autour des nodules et surtout l'existence de septa conjonctifs avec fibroblastes entre les nodules, susceptibles, d'intervenir dans l'édification de F. A. Cette recherche était complexe et les résultats peu interprétables.

L'existence de nécrose ou de pré-nécrose susceptible d'entrainer des remaniements conjonctifs importants, a été notée, ainsi que les fibres collagènes d'aspect lytique en contact avec des lésions inflammatoires. Nous avons recherché avec le maximum de précision l'ancienneté des éléments biopsiés.

Après la coloration argentique, ont été consignés : la nodulation, c'est-à-dire le groupement de l'infiltrat en nodules nettement individualisés (Cf BBS, granulomes silicotiques) au faible grossissement. N'étaient pas nodulaires les infiltrats péri-vasculaires plus ou moins allongés (IDR, mitsuda...), ou bien les tissus de granulation cicatriciels, consécutif à une nécrose tissulaire, etc...

Après argentation :

Nous avons recherché la topographie des F. A. par rapport aux nodules inflammatoires (périphèriques, centrales), ainsi que l'aspect rectiligne pris par certaines fibres (Cf description de MELCHER dansla gencive).
Nous avons pratiquement partout recontré des F. A. apparemment anastomosées, mais la fréquence de ces anastomoses était variable.
Les signes de dégénérescence des fibres ont été recherchés d'après les critères rapportés par Paul GROSS au poumon et MELCHER dans la gencive.

F. A. très fines, rarement vues ici.
F. A. grosses, ondulées, isolées, correspondant peut être à des fibres collagènes, nouvellement altérées.
F. A. déchiquetées à leur extrémité, témoin probable de lyse des F. A. elles-mêmes.
Grains noirs argyrophyles : disloquation des F. A. ou artefac de coloration ?
Le diamètre apparent des fibres a été signalé (fines, moyennes, grosses).
Chaque fois a été recherchée une continuité optique apparente entre F. A. et basale cutanée, F. A. et basale glandulaire, F. A. et basale vasculaire.
Nous avons surtout cherché à préciser une éventuelle continuité optique entre fibres collagènes et F. A. en périphèrie des nodules.
Enfin, l'homogénéité des réseaux signifiait l'existence d'une image identique dans chaque nodule élémentaire.

Fibres rectilignes sans condensation
Fibres anastomosées uniformément
Fibres condensées autour du nodule
Etc...

Etait non homogène (cotation = 0), peu homogène (cotation ±), une lésion qui associait plusieurs des types définis ci-dessus.(par exemple, absence de F. A. centro-nodulaires à un endroit, présence en un autre endroit de la coupe)
Nous avons enfin précisé le diagnostic si nécessaire.

OBSERVATIONS GENERALES

Aspect observé à l'hématéine-éosine:

De nombreux types d'inflitrats dermiques superficiels, médians, profonds, de taille variable, ont été observés, étant donné l'éventail pathologique des cas étudiés. La bande claire sous-dermique de UNNA, même minime, existait dans tous les cas de Lèpre lèpromateuse. L'existence d'une vascularite était surtout le fait d'infiltrats secondaires à une IDR ou à la R. de Mitsuda, (également notée dans quelques cas de lépre lépromateuse)

Dans les infiltrats avec nécrose, remaniements importants (GCE), une néogénése vasculaire semblait fréquente.

Dans un cas de BBS, existait une discrète turgescence vasculaire.

La topographie péripilaire, périsudorale des infiltrats, surtout le fait des lèpres lépromateuses (HL) des réactions de Mitsuda, des acnés, fut retrouvée dans un des trois cas de lèpre tuberculoïde (HT).

Nature de l'infiltrat:
Toutesl les lésions contenaient histiocytes et lymphocytes. La présence de cellules épithélioïdes était quasi constante dans toutes les lésions qui n'étaient pas récentes et aigues ; ces cellules étaient parfois difficiles à différencier des histiocytes (granulomes silicotiques). Deux HL présentaient des lésions d'aspect tuberculoïde. Les fibroblastes et les fibrocytes n'ont été individualisés que sur leur aspect typique au sein des faisceaux collagènes.

Le collagène lytique envahi concernait la dissociation et l'oedème des fibres témoignant d'un processus évolutif (absent dans les lésions type BBS, granulomes silicotiques) La nécrose typique était vue dans les ulcérations tuberculeuses et les états de prénécrose dans les lupus tuberculeux ou lésions type granulomes à corps étranger.

L'ancienneté des lésions nous a paru fondamentale dans l'examen de l'inflitrat tant pour une corrélation avec la clinique que pour interpréter la morphologie des F. A. Cette appréciation n'était souvent qu'approximative, malgré tout le soin que nous y avons apporté

Aspects observés après coloration argentique:

Les coupes ont été examinées, réparties au hazard, avant toute confrontation diagnostique.

La condensation périphèrique des fibres était surtout nette, en cas de BBS, R. de KWEIM, granulomes silicotiques, inconstante dans les autres cas, sans grand rapport avec l'ancienneté des lésions.

L'existence de F. A. au centre des nodules, principale recherche de ce travail, était :

constantes : dans les cas de lépre lépromateuse,
inconstantes: " " lépre tuberculoïde, BBS, KWEIN.
fréquentes : " " R. de Mitsuda
présentes : " " 2 cas de IDR réaction

Dans de nombreux cas existaient sur une même coupe des nodules avec et des nodules sans F. A. centrales (homogénéité = 0), et nous soulignons d'emblée le caractère très relatif d'un diagnostic évoqué sur le seul aspect des F. A.

Les F. A. d'aspect rectiligne furent rarement vues, sauf dans les cas d'hématodermies, que nous reprendrons à part. Nulle part n'a été noté de réseau argentaffine fixe tel que MELCHER en a décrit dans les gencives. Par contre, certaines F. A. étaient comme "étirées", "parallalisées" dans certains tissus remaniés en voie de nécrose.

Des aspects d'anastomose entre F. A. furent vus dans toutes les lésions, sans grande différence suivant les maladies. Ils furent surtout notés dans un cas d'érythème noueux, lépreux et dansun cas d'acné conglobata. Il s'agissait d'aspects de microscopie optique, difficilement interprétables.

Avec les quatre critères ci-dessous, nous avons recherché les signes de lyse des F. A. : (Paul GROSS et MELCHER)

L'aspect très fin des F. A. était rare, sauf dans deux cas d'acné. Les grosses F. A. ondulées, isolées, étaient plus fréquentes, ainsi que les extrémités déchiquetées.

Les grains noirs argentaffines étaient d'interprétation délicate, comme nous l'avions déjà noté. Cependant, nous pensons les avoir rencontrés dans des cas de tuberculose, granulomes silicotiques, etc...

Souvent, mais pas toujours, la dégénérescence des fibres coexistait avec une nécrose tissulaire visible à l'hématéine-éosine.

Enfin, notons que sur toutes les coupes, les F. A. étaientcomme gommées, effacées, au contact des cellules géantes (Martin VEGAS, I948). Rappelons l'hypothèse d'une source de collagénase dans les macrophages et les cellules géantes (SALHOUSE, I97I).

UN cas de BBS associait prénécrose tissulaire et lyse des F. A. Cet aspect était fréquent dans tous les cas de granulomes à corps étranger. Une sorte de "dislocation" des F. A. sans nécrose tissulaire fut notée dans un cas de granulome silicotique.
Toutes les tuberculoses associaient dislocation des fibres et nécrose tissulaire.
Le remaniement des F. A. était moins fréquent dans les cas de lèpre, dans les cas de réaction de Mitsuda, et dans les acnés où les F. A. étaient peu abondantes (acné rosacé).

D'une manière générale, les F. A. étaient fines ou moyennes, rarement grosses.

La continuité avec la membrane basale cutanée existait là où l'infiltrat était en contact avec cette même basale (HT majeur, acné conglobata).
La continuité avec les basales glandulaires était nette dans les cas d'acné, de HL, de Mitsuda.
Enfin, la continuité F. A. - basale vasculaire était très fréquente, que l'infiltrat fut péri-vasculaire (HL, Mitsuda, IDR) ou pas(GCE,G.silicotique, tuberculose)

La continuité F. A. - F collagène nous a semblé exister avec une grande fréquence (Martin VEGAS I948)

Comme nous l'avons déjà dit, l'homogénéité des réseaux argentaffines sur une même coupe était absente dans près d'un tiers des cas.

Il fut quasiment impossible d'interpréter la présence de fibroblastes dans les septa de fibres collagènes et leur relation avec le réseau argentaffine.

La durée d'évolution des lésions n'a pas permis de trouver, à évolution égale, d'analogie entre les F. A. des infiltrats.

Le nombre de coupes vues dans chaque maladie était insuffisant pour des conclusions rigoureuses, et ce travail a surtout été une approche du problème particulier des F. A., des granulomes, surtout granulomes à corps étranger, granulomes silicotiques, peu étudiés sous cet angle.

MODIFICATION DES FIBRES DANS LA B B S

PAUTRIER en I940 estime que collagène et élastine sont à peu près complètement détruits au sein du tissu d'infiltration, et il cite NICKERSON, qui aurait mis en évidence un "réticulum" par argentation, ce même réticulum étant détruit dans la tuberculose, quant commence la caséification.

DUBLIN I946 estime que le réticulum" est déposé par les cellules épithélioïdes et ne voit pas de diagnostic différenciel possible avec la tuberculose.

BARRIE I953 émet plusieurs hypothèses qui, quoique contestables, méritent d'être résumées :
les "fibres de réticuline" ne seraient pas des inclusions du stroma original, mais seraient produites précocément par les cellules épithélioïdes, car les inclusions de fibres collagènes sont absentes et la "réticuline" peut être trouvée précocément autour des nouvelles cellules épithélioïdes.
Qui plus est, les lésions très récentes peuvent ne pas contenir de réticuline du tout.
Le stroma original périphèrique s'épaissit avec hyalinose et fibrose excentrique dans les lésions régressives.
Tant que le nodule contient des cellules épithélioïdes, les fibres sont argyrophiles. Lors de la disparition de ces cellules, il y aurait migration des fibroblastes en périphèrie des nodules, et épaississement des F. A. en fibres collagènes.

HIDANO, I955, constate :
1) aspect poly lobé très net de la "réti[illegible]
2) disposition concentrique des F. A. à la périphèrie des nodules
3) diminution des F. A. au centre ,
4) limite marquée et continue des foyers
5) réseau central fin et moins marqué des F. A

HOLLANDER I960 tente une étude histo-chimique.
La colorabilité des sarcoïdes par le P A S (MPS neutre) servirait au diagnostic différenciel des granulomes.
Il y aurait corrélation entre ces MPS neutre et l'abondance des F.A.

J. CIVATTE (I963) dans un article de synthèse sur les granulomes constate quel'argentation apporte une aide précieuse au diagnostic en montrant, dans la BBS, la densité du feutrage réticulinique. La franche limitation des nodules sarcoïdiques est visualisée et rendue encore plus nette par les fibres de réticuline assez nombreuses qui les enserrent. A l'intérieur du nodule, ces F. A. qui semblent se détacher du feutrage

périphèrique constituent un réseau primaire à larges mailles avec fibres longues, épaisses, de diamètre régulier, qui se subdivisent finiment, formant ainsi des loges elles mêmes divisées en logettes par des ramuscules ténus, logettes contenant un à trois éléments cellulaires.
La quantité de réticuline d'un réseau à l'autre est assez variable, le centre du nodule est parfois dépourvu de réseau réticulinique, et il arrive que, dans une même coupe, on trouve côte à côte des nodules dépourvus de réticuline, et d'autres qui en contiennent en quantités corissantes jusqu'à former, parfois, un véritable feutrage.

En I964, F. BASSET rappelle l'évolution fréquente vers une hyalinisation des lésions qui débute en périphèrie, avec possibilité de dépôts fibrinoïdes.

MONTGOMERY I967 p 370 estime que "la réticuline" est souvent augmentée dans la BBS, il cite LEVER pour qui, lors des stades de réparation, il y aurait transformation progressive des fibres réticuliniques en fibres collagènes.

AZAR I969 rapproche les corps astéroïdes du matériel fibrillaire, qui serait soit phagocyté par les cellules géantes, soit englobé entre les parois, (ces dernières disparaissant ensuite), soit formé in-situ par des cellules épithélioïdes se transformant en fibroblastes lors de la guérison (??).

BAZEX et DUPRE en I970 décrivent un cas de sarcoïdose atrophique très riche en F. A.

Rapprochons des F. A. la substance fondamentale étudiée par KALIFAT, BOUTEILLE, DELARUE, en I969. qui décrivent dans la BBS une substance de base ayant les caractères d'une hyaline, une substance micro-fibrillaire rattachée à un état para- amyloïde, et des zones de substance fibrinoïde.
Les deux premiers composants sont largement mélangés aux fibres collagènes et mélangés entre eux.

En conclusion, nos constatations dans ce travail correspondent à la description faite par CIVATTE (nodulation marquée, feutrage central moins net que classiquement). Cet aspect se rapproche un peu de celui observé par nous dans certains granulomes silicotiques non sarcoïdiques.

TEST DE KWEIM ET ARGENTATION

Les grandes analggies histologiques et cytologiques entre lésions sarco idiennes et test de KWEIM sont classiques (congrès BBS I966, EPSTEEN, RUPEC I970...)

Le test de KWEIM serait lui-même un des arguments pour considérer les manifestations sarcoïdiennes comme des manifestations d'hypersensibilité retardée (EPSTEIN I967). GUSEK I969 évoque la même hypothèse d'après des arguments d'ultrastructure.

L'étude histologique des différentes réactions de KWEIM suivant l'organisme récepteur est abordée par STEIGLEDER JERD K. I969, l'étude ultrastructurale par F. BASSET en particulier (Congrés I966). L'auteur décrit des cellules intermédiaires entre état fibroblastique et états épithélioïdes. De même, aspect intermédiaire entre états lymphocytiformes et épithélioïdes. C'est dire la quasi impossiblité d'une individualisation précise des cellules constituant les granulomes tuberculoïdes en micorscopie optique.

Dans une étude récente RUPEC(I970) étudie le dèvelo pement histologique du test de KWEIM positif(au bout de 3,I0,20,40,60jours)

3ième j: Zones nécrobiotiques d'homogèneisation avec seulement des traces de fibres collagénes
20ième j: Fibrilles "reticulaires" visibles par argentatio
40ième j: " " disseminées dans le granulome, nouvellement formées, fibres collagen jeunes vers l'exterieur, hyalinose débutante.
60ième j: Feutrage collagene dans le granulome lui même.

Les 2 cas considérés ici sont inssufisants pour tou conclusion, ils montrent bien cependant le cerclage peri érique des nodules et le réseau central de F.A.

Un tel aspect rejoint celui, classique, de l'argentati de la BBS.

LEPRE ET ARGENTATION

BIZZOZERO I925, constate pour tous les types de lèpre, des nodules entourés par "une membrane réticulaire" plus grosse et plus robuste que celle des infiltrats lymphocytaires, délimitant des mailles plus larges. Au manque d'infiltrat périvasculaire des vaissaux correspond l'absence de "membrane réticulaire" autour de ces mêmes vaisseaux.

Pour DUBLIN I946, la caractéristique du réseau argentaffine est liée à celle des histiocytes (HL OU HT) et n'ajoute rien au diagnostic.

Dans la lèpre tuberculoïde (HT) :
La caractéristique essentielle est le granulome à cellules épithèliöides organisées, témoignant d'une hypersensibilité granulomateuse associée à un effet protecteur (EPSTEIN I967).

GOMEZ ORBANEJA I952, décrit des aspects différents suivant le type de HT :

lésions tuberculoïdes folliculaires = fibres très abondantes, mailles compactes.
lésions nodulaires infantiles = fibres d'abondance moindre.
réaction tuberculoïde = fibres presque complètement absentes.

...etc...

d'où la difficulté d'un schéma précis de ces fibres et de leur différenciation avec lupus tuberculeux et B.B.S.

Auparavant (I948), MARTIN VEGAS avait décrit plus simplement dans la HT des fibres très irrégulières en épaisseur, anastomosées en périphérie des nodules, disparaissant plutôt au centre, là où se trouvent cellules épithélioïdes et cellules géantes. Présence de fibres circulaires autour des nerfs s'ils sont atteints.

HIDANO I955, décrit un réseau argentaffine à mailles rompues, une architecture polylobée, mais avec diminution centrale contrastant avec le renforcement périphérique. Les foyers ont une limite incomplète et discontinue, les vaisseaux sont rares.

Les trois cas rapportés dans notre travail et retenus parmi vingt observations de HT vraisemblable, illustrent la faible fréquence de cette forme comparée à l'autre et son diagnostic plus difficile.
Les F.A. centrales étaient clairsemées ou absentes.
Les F.A. périphériques étaient quasiabsentes ou absentes.
La nodulation était peu marquée.
L'hypothèseémise par HIDANO semble avoir été vérifiée ici, à savoir une diminution centro nodulaire des F.A.

L'argument différentiel avec la sarcoïdose semble plus être dans la nodulation et la condensation périphérique des fibres que dans l'existence ou l'absence d'un feutrage central labile.

Dans la lèpre lépromateuse (HL) :

MARTIN VEGAS 1948, reprend l'hypothèse de DEL RIO HORTEGA : certaines F.A. sont précollagènes.
En cas de HT au début, il voit un réseau de fines fibres anastomosées se moulant avec les éléments cellulaires.
Dans des lésions plus importantes, le collagène étant repoussé, il existe un réseau de fibres plus épaisses, largement anastomosées, tendant à être perpendiculaires à la peau. Le réseau est plus fin et moins anastomosé là où se forment les néocapillaires.

HIDANO 1955 confronte les constatations de BUCCO et de GOMEZ ORBANEJA avec ses propres observations. Il observe dans la HL :
fines fibres en mailles régulières et uniformes.
pluricentrisme vasculaire.
condensation périvasculaire.
pas de renforcement périphérique ni d'aspect polylobé.

HOLLANDER 1957, étudie les mucopolysaccharides et les F.A. dans la HL, ayant émis l'hypothèse d'un parallelisme entre les deux. Il constate une diminution des mucopolysaccharides neutres dermiques dans les lésions, les mucopolysaccharides acides étant moins touchés et de nombreux mastocytes étant présents.
IL décrit de fines F.A. condensées autour et dans les nodules, ces dernières étaient peu denses et parfois absentes.

Celà s'opposerait avec ce que l'on voit dans la B.B.S. et les inflammations chroniques, mais rappelle d'autres granulomes cutanés.

Nos constatations semblent se rapprocher de celles de HIDANO.

Les huit cas de notre travail possédaient presque tous un infiltrat de caractère périannexiel, périvasculaire. La disposition périnodulaire des F.A. était d'intensité variable, le feutrage central était par contre constant avec des fibres de calibre uniforme.

Une telle image semblait se retrouver avec fréquence dans les différents cas examinés.

Réaction de Mitsuda :

Nous n'avons pas trouvé d'études des F.A. dans la réaction de Mitsuda.

EPSTEIN 1967, différencie la réaction de Mitsuda d'une réaction de type tuberculinique ou d'un test de Kweim (elle est positive chez 90% de gens sains).

Cette réaction consiste en un granulome à expression

retardée lorsqu'elle est positive.Ce granulome n'est pas épithélioïde vrai car les cellules en question ne s'y groupent jamais en vrai tubercule .

Sur les neuf prélèvements que nous avons étudiés,trois seulement provenaient de sujets lépreux connus.Il n'y avait pas de différences significatives entre les coupes sinon, peut-être,une tendance lytique plus marquée des fibres des sujets hanséniens.

Les lésions étaient ici plus facilement comparables, étant toutes du même âge.

Il n'y avait pas de F.A.périphériques mais un feutrage régulier type inflammation subaigue récente (IDR,acné).

Lèpre tuberculoïde et sarcoïdose :

Les analogies architecturales de ces deux maladies rendent leur différenciation histologique trés difficile.

En I936,RABELLO J. cite la clorabilité par l'argent comme étant un élémént diagnostque entre lésions sarcoïdiennes et HT.

En I967,RAMASOOTA cite quatorze critères pour différencier les deux affections (atrophie épidermique,dégénérescence liquéfiante,micro-abcès tuberculoïdes épidermiques...) Il ne parle pas de l'argentation.

En I97I,BROCARD et TURIAF rapportent un cas de B.B.S. suivi de HL et un cas de B.B.S. avec lèpre tuberculoïde. L'argentation des coupes n'est pas évoquée.

Par contre,Mme BERNUAU cite (mémoire d'ana-path I972) le cas d'une antillaise ayant présenté les signes d'une lèpre borderline ou paralépromateuse,avec transformation en dix ans en une B.B.S. typique.Entre temps les F.A. des nodules s'étaient modifiees : d'abord inégales en périphérie et diminuées au centre,elles étaient devenues plus nettes autour et dans les nodules.

Nous avons déjà cité (p.3I)le cas d'une malade du PrDUPERRAT âgée de 28 ans,originaire des Antilles,ayant présenté une lésion saillante aplatie du sourcil.L'histologie montrait une lésion particulièrement riche en nodules tuberculoïdes.

L'argentation ne montrait pas de renforcement périphérique par les F.A.,et le centre des nodules était inconstamment parcouru de fibres.

Dans ce cas litigieux,l'argentation ne permettait pas d'orienter le diagnostic,et même se situait à mi-chemin entre les aspects classiques de B.B.S. et de HT.

D'après les tests et l'épreuve thérapeutique, nous l'avons considérée comme une lèpre tuberculoïde mineure.

TUBERCULOSE ET ARGENTATION

Nous avons évoqué les hypothèses concernant la formation des nodules tuberculoïdes et plus spécialement l'intervention de phosphatides et d'acide phtioïque dans la genèse des lésions tuberculeuses d'une part, tuberculoïdes d'autre part.

Ces hypothèses devinrent des dogmes pour certains, mais EPSTEIN en reprend la critique (1967).

Il distingue :

- une hypersensibilité retardée de type tuberculinique
- " " granulomateuse indépendante de la précédente
- une simple phagocytose qui serait la réponse cellulaire immune à dissocier des mécanismes sus-cités jusqu'à preuve du contraire (cf réaction macrophagique accélérée MYRVIK 1964).

Beaucoup de travaux concernent l'argentation des lésions tuberculeuses en général, mais les tuberculoses cutanées montrent souvent des lésions de type tuberculoïde avec nécrose précaséeuse (lupus) ou bien nécrose caséeuse (ulcère), la structure folliculaire laissant la place à des amas plus ou moins confluants de cellules épithélioïdes;;..(J.CIVATTE 1967)

La coloration argentique peut-elle y être utilement envisagée?

BIZZOZERO 1925, cite SCHMIDT, ROESSLE, YOSHIDA, HERXHEIMER : dans la tuberculose du foie il y a conservation au début des structures argentaffines histologiques normales.

SORS 1953, décrit les ganglions tuberculeux caséeux avec une nécrose remplie de F.A. dessinant très étroitement le réseau préexistant, circonscrivant parfaitement la limite des vaisseaux interessés par la caséification.

ROUSSY, LEROUX, OBERLIN (précis d'ana-path) 1940 décrivent dans les lésions caséeuses du poumon le squelette des cloisons alvéolaires visible très longtemps au sein des masses caséeuses.

DUBLIN 1946, décrit de nombreuses F.A. dans les lésions caséeuses tuberculeuses.

Cependant SORS 1953 constate une zone centrale dépourvue de F.A. dans les nodules épithélioïdes récents (nécrose primitive); de même dans les lésions plus anciennes il voit une diminution des F.A. au centre des lésions.

PROPST et RATZENHOFFER déjà cités pour leur étude ultrastructurale des lésions tuberculeuses, observent des fibres ayant la périodicité du collagène. Ils soulèvent l'hypothèse d'un réseau précollagène ou préhyalin à formation franchement extra cellulaire, autonome, dans le tissu nécrosé tuberculeux.

En matière de tuberculose cutanée, les observations de BIZZOZERO I925, semblent pouvoir être en partie reprises :
existence de fibres en quantité croissante du centre vers la périphérie, ce que l'auteur rattache à la présence de lymphocytes et de fibroblastes.
Il conclut à la faculté des fibroblastes de produire substance fondamentale et F.A., ce que les cellules épithélioïdes ne peuvent faire.

J.CIVATTE I963 conclut à l'existence d'un réseau dense et concentrique de F.A. dans les nodules tuberculeux cutanés. Ces fibres épaisses onduleuses forment des mailles peu ramifiées, ces mailles atteignant la zone épithélioïde où elles se fragmentent rapidement pour disparaître de façon constante dès que le nodule atteint une certaine étendue. Ces images ne sont pas rencontrées en permanence, des images paradoxales, pseudo sarcoïdiennes sont évoquées par l'auteur.

Dans les six cas étudiés par nous même, (2 ulcérations et 4 lupus), une seule coupe présentait des nodules dépourvus de F.A. centrales, trois autres coupes avaient des nodules possédant un feutrage pseudo sarcoïdien.

Par contre les F.A. étaient lysées par endroit dans cinq cas sur six, parallèlement aux états de nécrose et de prénécrose observés.

Cependant des nécroses très localisées peuvent exister dans la B.B.S. d'où le caractère très relatif de ce critère.

La nodulation était nette deux fois sur les six cas, dont un cas d'ulcération tuberculeuse.

Intradermoréaction :

LAPORTE I934, étudie histologiquement les réactions d'hypersensibilité chez le cobaye; il décrit un granulome à cellules épithélioïdes débutant à partir du deuxième jour.

PAUTRIER I936 décrit de même un infiltrat lymphohistioepithélioïde périannexiel et périvasculaire du deuxième au sixième jour après IDR.

PASHER I943 compare les IDR effectués avec diverses tuberculines, avec une trichophytine, etc..., et conclut que les structures tuberculoïdes ne peuvent être considérées comme la réponse histopathologique typique à l'injection d'un antigène spécifique.

BANDMAN I964 reprend une étude très détaillée de l'histopathologie d'IDR à la tuberculine (I3I biopsies). Il décrit des lésions vasculaires, l'infiltrat, etc...en fonction de la date. Il conclut que dans les IDR, quelque soit le terrain (sauf tuberculose évolutive), les réactions dépendent uniquement de la concentration de la tuberculine et de la durée des lésions. Pas de cellules épithélioïdes au sens strict ni de cellules géantes.
Pour cet auteur la "réticuline" est présente dans les nodules.

Les deux cas considérés ici (après 3 et 8 mois d'évolution) montraient effectivement une topographie périvasculaire et périsudorale à un infiltrat lyphohisticytaire penétréde F.A. régulièrement, sans renforcement périphérique. Les fibres étaient fines adjacentes et souvent perpendiculaires aux basales des capillaires.

Nous en rapprochons l'aspect décrit par MARTIN VEGAS I948 dans une maladie pourtant très différente, la lèpre maculeuse simple : il observe des structures argentaffines très fines, placées radiairement par rapport aux basales préexistentes (gaines pilaires, capillaires, nerfs). De plus en plus fines leur extrémité distale touche les fibres collagènes. Elles sont très peu anastomosées.

GRANULOME SILICOTIQUE ET ARGENTATION

La place des granulomes silicotiques au sein des lésions épithélioïdes a été précisée en particulier,par les travaux de HURLEY et SHELLEY .

SHELLEY I960 insiste sur la nécessité d'un état colloïdal de la silice pour produire des granulomes qui surviennent en dehors de tout mécanisme allergique.

EPSTEIN I967 rappelle que les cellules épithélioïdes ne s'organisent pas en tubercules; les cellules d'apparence épithélioïde sont phagocytantes,l'accumulation de lipides y semble secondaire et il n'y a pas de sensibilisation cutanée.

HEPPELSTON I967 établit une relation entre silice et fibrose,passant par un stade de phagocytose par les macrophages sans action directe des particules sur les fibroblastes.

ALLISON ,R.V.FURTH I969,étudie spécialement le mécanisme de cette fibrogénèse. Remarquons au passage que cette étude fait appel à l'hypothèse d'une fibrogénèse quasi exclusive par les fibroblastes.

Il exclut une libération d'acide silicique amenant le dépot de fibres collagènes.Pour lui,les particules de silice phagocytées et encloses dans des lysosomes réagissent avec les membranes lysozomiques,les rendant perméables par interaction avec les liaisons hydrogènes d'où atteinte des macrophages.Il y aurait libération d'un facteur stimulant la collagènoformation par les fibroblastes (HEPPELSTON,NATURE,I967, 2I4,p.52I).

L'examen des cinq coupes étudiées pour cette thèse a permis de retrouver quatre fois sur cinq une"nodulation" très importante (petits et moyens nodules),un collagène périphérique et des cloisons avec fibroblastes très marqués.

Parfois l'infiltrat était constitué de nombreux nodules coalescents.

L'étude de l'argentation de ces nodules n'est citée à notre connaissance,que par MONTGOMERY I967 qui constate des F.A. abondantes.

Les fibres sont centrales deux fois sur cinq,à tendance rectiligne deux fois sur cinq et toujours de diamètre très uniformément moyen (lié à l'ancienneté des lésions).

Quatre fois le réseau argentaffine périphérique se caractérisait par son extrême densité.

Nous avons donc trouvé un réseau très riche en F.A. non lysé au centre des nodules et souvent réalisant un feutrage périphérique très dense (diagnostic différentiel avec la tuberculose, la B.B.S. et le granulome à corps étranger).

GRANULOME A CORPS ETRANGER (GCE)

ET ARGENTATION

Nous n'avons pas trouvé d'étude générale des F.A. dans les GCE. Rappelons que nous avons déjà cité :

BREWER I959 décrivant la biréfringence des F.A. des granulomes à la trydimite et au carageenan,différente de celle des F.A.fixes, argument en faveur du caractère précollagène des premières.

JOSE ESCOLA PICO I964 décrivant la formation de F.A. dans les lésions d'électrocoagulation du cortex de hamster doré.

D'une manière générale les fibres décrites dans ces lésions apparaissent précocément et sont susceptibles de subir une nécrose ou une lyse en cas de poussée inflammatoire.

Dans les six cas étudiés ici,quatre fois les infiltrats sont massifs,deux fois n'existent que de petits ou moyens nodules.Le polymorphisme cellulaire est grand,la nécrose ou prénécrose très fréquente.

Les F.A. forment des réseaux réguliers sans renforcement périphérique;quelque soit l'ancienneté, la lyse des fibres est possible.Les fibres sont de diamètre en général régulier,fin ou moyen.Les images des différents nodules ne sont pas homogènes trois fois sur six.

Nous en rapprochons les cinq cas d'acné (I conglobata, 3 rosacée,et I a. profonde) où la durée d'évolution était difficile à préciser (quelques semaines).

Les F.A. étaient en général fines et moyennes,peu abondantes,rappelant celles vues dans les IDR et les cas de lèpre maculeuse décrits par MARTIN VEGAS.

Notons que les images de lyse et de résorption des fibres collagènes étaient très importantes dans les trois cas d'acné rosacée,et semblaient aboutir à des F.A. ondulées (F.A.métacollagènes?)

EN aucun cas l'argentation n' a permis d'affirmer un diagnostic dans les neuf cas de lésions tuberculoïdes non étiquettées.

Tout au plus pouvait-on dire que dans la première coupe (II984),l'absence de F.A.périphériques était contre le diagnostic de sarcoïdose.De même dans la deuxième coupe (I2I93) l'existence de F.A.centrales dans les nodules était contre le diagnostic de lèpre tuberculoïde.

La présence d'une nécrose importante des F.A. dans la coupe I68I9 s'opposait au diagnostic de B.B.S.que l'on pouvait soulever pour la coupe I6859 devant la nodulation importante.

HEMATODERMIES ET ARGENTATION

Aux observations de lésions inflammatoires cutanées, nous ajoutons dans un but comparatif :

3 cas de lymphocytome cutané bénin
3 cas de réticulose maligne
4 cas de mycosis fongoïde
I cas de leucémie myélomonocytaire (xantholeucose)
I cas de mucinose folliculaire.

Les F.A. développées dans ces lésions représentnent théoriquement des "fibres de réticuline" fixes et non pas précollagènes.

Dans les trois cas de lymphocytome "ganglion dans la peau",la condensation périphérique des F.A. s'ajoutait à de rares fibres centrales.Comme dans les lésions inflammatoires étudiées présédemment,il y avait continuité apparente entre F.A.et basales des vaisseaux.

L'on pouvait également discuter en périphérie une continuité avec les fibres collagènes deux fois sur trois.

Notons que pour DUBLIN I945 les F.A. sont déposées uniformément par toutes les tumeurs de la famille des"lymphomes".Elles ont peu de valeur diagnostique pour cet auteur.

Les trois réticuloses malignes étaient parcourues de fibres en réseau régulier,sans condensation périphérique,mais les fibres étaient reliées aux basales des vaisseaux,des glandes,de l'épiderme,et même aux fibres collagènes alentour,au moins en apparence.

L'on voyait une image analogue dans les quatre mycosis fungoïdes et la mucinose folliculaire.

F.A. parallélisées perpendiculaires à la basale de l'épiderme dans la leucémie myélomonocytaire.

En résumé,dans les trois hématodermies malignes considérées (mis à part le lymphocytome et la mucinose folliculaire) l'on constate :

un réseau homogène de fibres petites et moyennes, sans nécrose,sans lyse, sans condensation périphérique,en continuité apparente avec les basales de l'épiderme,des capillaires, des glandes et même du collagène périphérique.

De tels aspects ont été observés, pratiquement identiques, dans les granulomes inflammatoires.Il devient très difficile dès lors de differencier la nature des F.A.par la microscopie optique,et les autres modes de différenciation restent très hypothétiques (MATAKAS I97I etc...).

CONCLUSION

A partir des quelques travaux que nous avons cités, nous pouvons tenter une synthèse des notions actuelles, concernant les F.A. des granulomes.

En considérant :

- les innombrables inconnues concernant la genèse des fibres conjonctives en général,

- l'hypothèse communément admise selon laquelle les F.A. des granulomes seraient des fibres précollagènes,

- l'hypothèse de HERINGA rapportée par HELMUTH TRITSCH, présentant la formation des F.A. granulomateuses à partir des fibres collagènes remodelées, hypothèse que nous avons reprise,

- l'existence d'enzymes collagènolytiques apparaissant dans les lésions inflammatoires, certains pouvant être d'origine microbienne, fibroblastique, d'autres pouvant être secretés par les cellules épithelioïdes et les cellules géantes,

- la complexité de la substance fondamentale dans ces composants optiquement invisibles, mucopolysaccharides et glycoprotéines de structure,

- la synthèse de fibres par de nombreux types cellulaires, les fibroblastes étant quantitativement les plus aptes, et les fibrocytes ayant pour rôle possible d'agencer ces structures,

- la possibilité expérimentale de dissoudre les F.A. stables de certains organes et de rendre par des procédés chimiques une structure fibrillaire à la substance liquide ainsi obtenue. (Nageotte)

- une continuité optique, entre structures argentaffines fixes (basale cutanée, vasculaire, glandulaire) et F.A. neoformées,

- une continuité optique apparente entre F.A. et fibres collagènes,

nous concluons que :

- la séparation entre F.A. fixes (type basale,...) et F.A. labiles type précollagène des granulomes inflammatoires, est peut-être trop schématique.

Les fibres du tissu conjonctif peuvent en effet s'agencer avec les éléments non figurés, pour donner de nombreuses structures,et les F.A.fixes ont entre elles des différences chimiques suivant les organes (VELICAN). D'où l'existence de nombreuses structures ayant en commun un squelette fibrillaire, le plus souvent de type collagènique.

- Nous concluons également à la formation possible de F.A.à partir de la substance fondamentale pathologique,sous l'action d'enzymes,en dehors de toute action cellulaire directe,au moins dans certains cas.

- Enfin nous pensons,comme le suggère la micros copie optique, que certaines F.A.seraient des fibres collagènes remaniées par l'inflammation,l'on pourrait parler alors de fibres postcollagènes ou"métacollagènes".(HERINGA) MEICHER,sans l'affirmer explicitement,ne semble pas rejeter formellement cette idée.

En ce qui concerne les aspects observés, après coloration de GORDON SWEET,sans rien affirmer vu le petit nombre de cas considérés (70 cas),nous pouvons cependant remarquer :

- que les constatations classiques en matière d'argentation des granulomes sont globalement retrouvées (CIVATTE,HIDANO,...)

- mais que très fréquemment coexistent des images différentes sur les nodules d'une même coupe,après argentation,quelque soit la maladie,ce qu'avait déjà signalé CIVATTE.

- que peuvent exister,des images de lyse des F.A.,dans tous les granulomes,y compris la B.B.S.,mais surtout dans les lésions très inflammatoires (tuberculose,acné).

- nous avons remarqué également,la relative fidélité de l'argentation,dans des lésions où d'autres examens permettent le diagnostic (lèpre lépromateuse,granulome silicotique).

Cette coloration est malheureusement décevante,dans les cas litigieux où,ni l'histologie,ni la biologie,ne tranchent; et en particulier,lorsqu'il s'agit de différencier une sarcoïdose d'une lèpre tuberculoïde.

- nous avons noté la possibilité d'une condensation très importante de F.A. autour des nodules de granulome silicotique. Cette image, fréquente sans être constante, correspondait quantitativement aux plus denses cerclages argentaffines de toutes les coupes observées.

- nous avons pu évoquer la possibilité d'images lytiques des F.A. de la réaction de Mitsuda positive, plus importante chez les sujets atteints de lèpre que chez les sujets sains.

L'étude des F.A. des granulomes a suscité peu de travaux depuis vingt ans.

Les nombreuses publications concernant les macrophages, les cellules monocytaires, les fibroblastes, les lymphocytes, les enzymes intervenant dans le métabolisme des fibres conjonctives, pourraient rendre un certain intérêt aux F.A., entité complexe définie par les colorations argentiques en microscopie optique.

Vu, le Président de Thèse :

Mr le Professeur B.DUPERRAT

Vu, le Doyen de la Faculté
de médecine de Lariboisière
Saint-Louis :

Mr le Professeur Et.FOURNIER

Vu et Permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

	l'infiltrat			l'infiltrat				de l'infiltrat				de l'infiltrat							réaction"						F.A. Topo				F.A.				des FA			des F.A.					
	Superf	Moyen	Profond	Massif	Moyen	Petit	Vasc. nod.	Peri-pilaire	sudoral	nerveux	vasculaire	Histiocytes	& épithélioïdes	¢ géantes type Langhans	¢ géantes type Corps étrangers	Lymphos	Plasmo.	Fibroblastes	Collag. tassé autour	Septa coll. + Fibroblastes	Collagène lytique	Nécrose	Ancienneté des lésions	Aspect nodulaire	F.A périph.	F.A. Centrales	F.A. rectilignes	Anastomoses	F.A. très fines	F.A. moyennes, grosses ondulées	F.A déchiquetées	Grains noirs	F.A fines	moyennes	grosses	Continuité avec basale cut.	basale gland.	basale vasc.	collagène	Homogénéité du réseau	Remarques
Intra-Dermo Réaction à 3 Unités																																									
13685	+	+			+	+	++		+		++	+				+		+	+	+	+		3 j.	0		+		±			+	±	+	+	+	±	+	+	++		
20247	+	+				+			+		+	+				+			±				8 j.	0		+	+	+	+				+				+	+		+	
Mitsuda positifs																																									
12539	+	+		+			+	+			+	+	+		?	+	+	+	+	+	+	+	28 j.	0	±	±		++	+		+	+	++	+	+		+	+	+	+	H.T. majeur
13607	+	+			+	+	++		±		+	+	?			+		+	+	+	+		21 j.	0		+		±			±		+	+	±	±	±	±	+	+	R. non lép
13632	+	+			+	+	+		+		+	+	±			+		±	+	±	+		21 j.	0		+		±					+	+			+	+	++	+	" " "
14062	+	+	+	+			+		+		+	+	+	+	+	+		+	+	+			21 j.	±	±	+		±			+	+	++	+	+			+	+	0	" " "
15193		+			+		±		++		+	+	+			+		+	+	+	+	0	21 j.	0	0	+		0			++	0	+	+		+	+		+		" " "
19335	+	+	+	+								+	+	±		+	+	+	+	+	±	++	21 j.	±	±	±	±	+		+	+		+	+				+	+	+	" " "
19537	+	+				+			±		±	+	+			+		±	+	+		±	21 j.	+	±	±		+	+	0	0	0	+	+			+	+	+	±	" " "
19417	+	+	+	+			±				±	+	+			+		±		±		++	21 j.	±						+	+	++	+	+				+	+	0	H.T. mineur
16843		+	+	+	+		+	±			++	+	+			+		±	±	±	+	+	21 j.	0		+	0	+	+	++	+	+	+	+	+		+	+	++	0	H.T. ancienn
Acné																																									
17917	+	+			+	+		+	+			+			+	+	+		+	+	+	+	99. m.	0	+	+		++					+	+		++		+	+	++	A. conglobat
18844	+	+		+			+				+	+	+	+		+		+	+	+	+	++	99. sem.	0		0	+	+	+	+	+		+	+	+			+		+	A. rosacée
18849	+	+				+	±	++	++			+				+			0	0	+	+	" "	0		±		±	++	++	++	++	±	±					+		" "
18909	+	+				+		++	++			+				+							" "	0		±		±	++	++	++	++	±	±					+		" "
19948		+			+							+	+	+		+		±	±	±			" "	±	+	±	±	+	0	0	0	0	+	+				++		+	A. profond

| | Tuberculose | | |

Infiltrat coloré par hématéine - éosine

N°	Topo. de l'infiltrat: Superf.	Moyen	Profond	Forme de l'infiltrat: Massif	Moyen	Petit	Vasc. nod.	Rapports de l'infiltrat: Péri-pilaire	" Sudoral	" Nerveux	" Vasculaire	Cellules de l'infiltrat: Histiocytes	& épithélioïdes	. géantes type Langhans	. géantes type corps étranger	Lympho.	Plasmo.	Fibroblastes	"Stroma réaction": Collagène tassé autour	Septa collag. + Fibrobl.	Collagène lytique	Nécrose	Ancienneté des lésions
Granulome à corps étranger (GCE)																							
10915		+		+								+	+		+	+				+	+	+	≤3m
12276		+		+							+	+	+	+		+		+		+	+	+	≤6m
13595		+				+						+	±		++			+	+	+			≤5 ans
13986	+	+	+	+			+				+	+	+	+	+	+	+	+	±	+	+	±	15j
15196	+	+			+	+	+	+	+		+	+	?		±	+	++	±	+	+	±	+	?
20241		+		+			+					+	+	+		+	+	+	+	±	+	++	3m
Granulome Silicotique (G.S.)																							
13869	+	+				+	+	+	+			+				+			±				99 ans
16220		+		+								+	+		+	+		+++	+	+	±		99 mois
18202	+	+			+	+						+	++			+		+	+	+	O	O	12m
18447	+	+				+						+			+++	+		+	+	+			?
Coupe Suppl. éventuelle					+							+	+		++	+							?
Infiltrats tuberculoïdes non diagnostiqués																							
11984	+	+		+			+					+	+	++		+		+		+	+	+	≤10m
12193	+					+	+	+	+		+	+	+	+		+			+	+	+	+	?
13307	+	+	+	+			++					+	++	+		+		+		+	+	±	≤4m
13361	+	+	+	++	+				±			+	+	+		+		+		+	+	±	≤4m
13761	+	+			+	+	+				+	+	+	±		+			±	±	+	+	6m
14973	+				+	+		+			++	+				+	+	+		+	+		8j
16819	+	+			+			+				+	+		+	+		++	+	+	±	±	≤6m
16859	+	+		+		+						+	+	+		+		+	+	++	+		≤3m
20158																							

Argentation par la méthode de Gordon Sweet

N°	Aspect nodulaire	Forme et Topo. des F.A.: F.A. Périph	F.A. Centrales	F.A. Rectilignes	Anastomoses	Lyse des F.A.: F.A. très fines	F.A. moyennes, grosses ondulées	F.A. déchiquetées	Grains noirs	Taille des F.A.: F.A. fines	. moyennes	.. grosses	Rapports des F.A.: Continuité au basale cut.	" " gland.	" " Vasc.	" Collagène	Homogénéité du réseau	
Granulome à corps étranger (GCE)																		
10915	O		+				+	+	+	+	+	+	+		+	+	O	
12276	O		+	±	+				±	+	+			+			+	
13595	O		+		±			+	+	+	+	+				+	±	
13986	±	+	±		±		++	+	+	+	+				+	+	◎	
15196	±		±		+		++	+	+	+	+			+	+	++	O	
20241	O	O	±			+	+	+		+	+			+	+	+	O	
Granulome Silicotique (G.S.)																		
13869	+	+	+					+	+	+	+	+			++	+	+	
16220	±	+	o				+	+	++		+	+		+	+	++	±	
18202	+++	++	±	+						+	+				++		+	
18447	+++	+	+		+					+	+	+				+	+	
Coupe Suppl. éventuelle	++	+			+	+	+			+	+				±	+	O	
Infiltrats tuberculoïdes non diagnostiqués																		
11984	O	O	+	±	+	±	±	±	±	+	+			+	+	+	+	SBS !
12193	O	O	++	+	+		±	±		+	+	+	++	+	+	+	+	HTm ?
13307			+		±			±		+			+	+	+	+	±	
13361	O	O	++		±			±		+	+			±	±	++		
13761	O	++	+		±		++	+		+	+	+				++		
14973	O		+	++	±			+			+		+	+	+	++		
16819	O	+	±	±	±	±	±		++	+	+		±		±	++	O	SBS !
16859	+++	++	±	+	+													
20158																		

	Topo de l'infiltrat	Forme de l'infiltrat	Rapports de l'infiltrat	Cellules de l'infiltrat	"Stroma réaction"	Ancienneté des lésions	Aspect nodulaire	Forme des F.A., Topo	Lyse des F.A.	Taille des F.A.	Rapports des F.A.	Homogénéité du réseau	Remarques
Lymphocytome	Superf / Moyen / Profond	Massif / Moyen / Petit / Vasc. mod.	Péri pilaire / · Sudoral / · Nerveux / · Vasculaire	Histiocytes / cell. épithélioïd. / · géantes type Langhans / · géantes type corps étranger / Lympho. / Plasmo. / Fibroblastes	Collag. tassé autour / Septa coll. + Fibro bleus / Collag. lytique / Nécrose								
14330	+					99 m.	0						
17616	+	+		+	0	4 m.	+	+					
18074	+	+		+	+	12 m.	+	+	+				
14281	+	+		?		≥ 3 m.	0						
14675	+	+	+	+	+	≥ 5 m.	0	+	+	+	+	+	
13202	+	+	+	+	+	≥ 2 m.	+	+	+	+	+	+	
Mycosis Fungoïde													
15484	+		+	+	+	10 a.	0	+		+	+	+	
16930	+	+		+	+	1 a.	0	+	+	+	+	+	
17016	+	+		+	+	99 m.	0	+	+	+	+	+	
18453	+			+	+	2 m.	0	+	+	+	+	+	
Leucémie													
20359	++	+	+	+	+	6 m.	0	+	+	+	+	+	
Mucinose Folliculaire													
15744	+	+		+	+	9 m.	+	+	+	+	+	+	L. Myélo monocytaire + xanthome

Planche 1

Toutes ces planches sont à comparer entre elles

N°1 Coupe 16982 - Lèpre lépromateuse, Argentation -
Les nodules ne sont pas cernés de F.N.
Se méfier de l'aspect brun des fibres collagènes,
artefact lié à la photo.

N° 2 Coupe 11507 - Lèpre lépromateuse
Nodule pénétré de F.A, petit, homogène,
entouré de F. collagène, (aspect gris noir)
avec presque pas de F.A autour du nodule.

N° 3 Coupe 16982, - Lèpre lépromateuse.
Fibres collagènes épaisses autour du nodule
F.A. fines, au centre du nodule qui semblant,
en partie, rayonner à partir de l'élément
vasculaire.
La continuité entre F.A et F. coll.,
F.A et basale vasculaire
peut être discutée.

Planche 2 : R. de Mitsuda

N° 4 - Coupe 13632 - Mitsuda de sujet non malade, hematéine éosine, absence de nécrose.

N° 5 - Coupe 13632 - Argentation de sujets non malades. Nombreux capillaires, fibres fines et uniformes.

N° 6 - Coupe 13632 - Grossissement de la photo sus citée

N° 7 - Coupe 12539 - R. de Mitsuda chez un sujet ayant eu une lèpre tuberculoïde majeure. Hematéine-éosine - La nécrose existe au centre de la photo.

N° 8 - Coupe 12539 - Même cas que ci-dessus, argentation. La lyse des F.A au centre de la photo est importante et semble traduire l'importance de la réaction inflammatoire et de la nécrose.

- Planche 3 -

N° 9. Coupe 19417. Réaction de Hotzuda, hématéine-éosine. Malade atteint de lèpre tuberculoïde mineure. Nécrose importante à la partie inférieure de la photographie.

N° 10 - Coupe 19417 - Même cas que ci-dessus. Argentation - La zone de nécrose se retrouve en haut et à droite - Grande richesse en néocapillaires.

N° 11. Coupe 19417 - Même cas que ci-dessus à un agrandissement supérieur - Type typique des F.A. au sens où l'entendent P. Gros et Melcher, c'est-à-dire segmentation, granulation, disparition progressive des fibres.

N° 12 - Coupe 19167 - Même malade que pour la coupe n° 19417 : Lèpre tuberculoïde mineure. L'aspect des F.A. au centre du module est typique. Ce signe est malheureusement inconstant et inversement cet aspect peut se rencontrer en cas de B.B.S.

N° 13 - Coupe 12293 - Lèpre tuberculoïde majeure. Noter simplement ici l'aspect "étiré" des F.A. plus ou moins Tangentiels aux capillaires (périphérie des modules) -

Planche 4 - Hematodermies

N° 14 - Coupe 20359 - Leucémie myélo-monocytaire (Xanthologycose) - Argentation.
Dispositions rectilignes des F.A. qui semblent liées à la basale à laquelle elles sont parfois adhérentes

N° 15 - Coupe 14281 - Réticulose maligne cutanée avec gros remaniement des fibres collagènes - hématéine - éosine

N° 16 - Coupe 14281 - Réticulose maligne cutanée - Argentation - Fibres collagènes très remaniées à extrémité floue, dédifférenciée - F.A à Tendance rectiligne

N° 17 - Coupe 20359 - Leucémie myélo-monocytaire (même malade que le n° 14) - hématéine-éosine

N° 18 - Coupe 16980 - Mycosis fongoïde - Argentation.
F.A. nombreuses, sinueuses, liées à la basale.

Planche 5 - Tuberculose, I.D.R

N° 19 - Coupe 13685 - Intradermo réaction, infiltrat lymphohistiocytaire périvasculaire - Hématéine éosine -

N° 20 - Coupe 13685 - Intradermo réaction - Argentation Malgré la mauvaise qualité du cliché, on remarque le réseau argentaffine péricapillaire correspondant à l'infiltrat.

N° 21 - Coupe 13685 - Argentation, détail de la coupe ci-dessus - F.A. et basales des capillaires soulignent [illegible]

N° 22 - Coupe 15139 - Ulcération Tuberculeuse, Argentation - En haut et à gauche, infiltrat sans F.A. En bas et à droite, tissu de granulation riche en capillaires - F.A. à topo concentrique - En haut et à droite F.A. ondulées, parallèles entre elles

N° 23 - Coupe 11986 - Ulcération Tuberculeuse - Argentation - Follicules typiques évoquant un lupus Tuberculeux - F.A. périfolliculaires mais non centrales.

N° 24 - Coupe 11986 - Ulcération tuberculeuse - Argentation Détail de la lésion ci-dessus - Absence de F.A. au centre des nodules - Image classique de lupus tuberculeux

Planche 6 - B.B.S. Kveim

N° 25 - Coupe 13351 - Sarcoïdose ancienne, Argentalin
Nodules bien arrêtés et peu pourchés de F.H

N° 26 - Coupe 13351 - Même coupe agrandie (Argentalin
Ceci n'est pas l'image théorique de la B.B.S

N° 27 - Coupe 13351. Même coupe agrandie (Argentalin
Lésion chronique - Pas de signes de lyse.

N° 28 - Coupe à part - réaction de Kveim chez un
sujet atteint de sarcoïdose (Argentalin)
Il semble y avoir une ébauche de nodulation

N° 29 - Détail de la réaction de Kveim ci-dessus
(Argentalin)

Planche 7

N° 30 - Coupe 14973 - Lésion tuberculoïde non étiquetée ayant diminué sous collagénase (hématéine - eosine)

N° 31 - Coupe 14973 - Même lésion que ci-dessus - Argentation.

N° 32 - Coupe 14973 - Agrandissement de l'argentation. F.A. perpendiculaires à la basale. Cet aspect rappelle celui de la coupe 20241 après argentation.

N° 33 - Coupe 18909 - Acné rosacée - Hématéine - eosine. Petite inflammation aigue - subaigue à gauche

N° 34 - Coupe 18909 - Argentation - On constate l'inflammation aigue dissociant les fibres. Certaines F.A semblent bien, ici, être des fibres "metacollagènes".

Planche 8 - Granulome à corps étranger (G. C. E)

N° 35 - Coupe 10915 - G. C. E - Hématéine - éosine
Infiltrat histiolymphocytaire.

N° 36 - Coupe 10915 - G. C. E - Argentation
Fibres comme étirées, entrées par les éléments vasculaires, disparaissant dans les zones de nécrose et de prénécrose

N° 37 - Coupe 10915 - G. C. E - Argentation
même coupe - Ici les F. A. sont très irrégulières dysplasiques (?) - Eléments vasculaires très nets.

N° 38 - Coupe 20241 - G. C. E - Argentation
Aspect radié des F. A. autour d'une inclusion épidermique.

N° 39 - Coupe 20241 - G. C. E - Argentation
Agrandissement de la coupe ci-dessus
Aspect radié des F. A. perpendiculaires à la basale de l'inclusion épidermique
(cf. photo n° 32).

Planche 9 - Granulomes silicotiques (G. S.)

N° 40 - Coupe 18202. G. S. - Hématéine-éosine
On devine la nodulation.

N° 41 - Coupe 18202 - G. S - Argentation
Nodulation beaucoup mieux visible. F. A. denses en périphérie - Feutrage central très net.

N° 42 - Coupe 18202. Même coupe à un grossissement supérieur.
De tels aspects étaient particulièrement évocateurs de granulomes silicotiques

N° 43 - Coupe 18447 - G. S - Hématéine-éosine

N° 44 - Coupe 18447. G. S. Argentation
Nodules très régulièrement ceints et pénétrés de F. A.

BIBLIOGRAPHIE

AZAR H. Origine collagène des corps astéroïdes
Am.J. of Path. I969,57,p.8I

BANDMANN Histopathologie des IDR tuberculiniques
Klinische Der.I964 p.I

BARRIE Natural history of sarcoid granuloma
Am.J. of Path; I953,29,p.45I

BASSET F. Bull.et Mem.de la Soc.Med.Hx de Paris I964 p.595

BAZEX et DUPRE BBS atypique Brit.J. of Derm.I970 p.257

BAZIN ,DELAUNAY Annales Institut Pasteur I97I,p.50

BELL et SHAND Annales INstitut Pasteur I97I,p.356

BERNUAU Mémoire pour le CES d'ana-path.I972 Bibl.Delarue

BIZZOZERO Sulla fibra da reticulo tuberculosa,lepra,siph.
Arch.Ital.Dermat.I925-I926p.Ià60

BOUISSON Fibroblaste cutané au cours du vieillissement
ANN.Ana-path.I97I p.373

BREATNACH Ultrastructure of the skin I97I Churchill Ed.London

BREWER B.D. The birefringence of newly formed reticulin
J.Path.Bact.I959,78,p.225

BRIGGAMAN A.R. DALLDORF G.and WHEELER E.
Formation and origin of basal lamina and anchoring
fibrils in adult human skin. J.of Cel.Bio.I97I,5I,p.385

BUCHNER TH. Zur Herkunft und Entwicklung von Entzundungszellen
im Granulation gewebe.Klinische Wochenschrift I970
48,p.867

BUCHNER TH. JUNGE-HULSING G. WAGNER H. MULLER S.und HAUSS W.H.
Zur prospektiven Potenz mononukleârer Blutzellen
bei der granulierenden Entzündung.
Deutsch Ges. Fur Path.I970,54,p.4I6

CARRINGTON G.S. and WINKELMANN R.K.
Electron microscopy of histiocytic diseases of the
skin Acta Dermat.I972,52,p.I6I à I78

CARTER R. The J. of Path.Dec.I97I,I05,p.285

CHEVREMONT Histologie et cytologie Desoer I966

CIRELI Bertrag zur Ultrastructur menschlicher Fibroblaster
Acta Anat.Basel I970,76,p.25

CIVATTE J. Sarcoïdose et infiltrats tuberculoïdes
Ann.Derm.Syph. I963,90,p.I & 25

CIVATTE J. Histopathclogie cutanée Flammarion I967

Colloque de la société française d'immunologie,Oct.I970
Ann. inst. Pasteur,I97I.

COMOGLIO P. Experimental study on development and behaviour of multinucleated giant cells in vitro
J. of the RES.I97I,9,p.397

Congrès B.B.S. I966 Masson Ed.
BASSET Etude ultramicroscopique des cellules de la réaction de Kweim p.89

COOBMS and FRANCS Immunological reactions involving two cells types.Progress in Allergy I969 p.254

CORDIER Etude comparative de la réticuline dans les organes lymphoïdes centraux. Acta Anat.Basel I97I,78,p.543

CULLEN Collagène intré-cellulaire dans l'arthrite expérimentale du rat. J. Bones Joint Surgery Mai I972,54,p.35I

DIEGELMANN F.R. and BEVERLY PETER KOFSKY Collagen biosynthesis during connective tissue development in chick embryo
Dev. Bio. I972,28,p.445

DUBLIN B. W. Reticulum Arch.Path.Chicago I946 p.299

DUPRE A. La jonction dermo-épidermique.Ann.de Dermat.I953,80 p.268

DUSTIN Anatomie Pathologique Générale
Presse Acad.Europ.,Bruxelles,I969

EISEN Collagénose animale et humaine;J. of Invest.D.I970, 35.p.359

EISEN J.of Invest.D. I969,52,p.442

EPSTEIN W.L. Granulomatous hypersensitivity
Progress in Allergy I967,II,p.36

ESCOLA PICO J. Estudio con el microscopio electronico acerca de la naturaleza y formacion de la fibras del tejido conjunctivo. Medicina Clinica I964,43,5,p.295-303

FURTH R.V. Voir à Von FURTH

GABBIANI Granulation tissue as a contractil organ The J. of Exp.Med.Avril1972,p.719

GANTER et JOLLES Histochimie normale et pathologique 1971

GARRONE R. et PAVANS,DE CECATTI Histophysiologie ultrastructurale du tissu conjonctif Lyon Med.1971,226,19, p.725

GOMEZ ORBANEJA J. Reticulina en las distintas modalidades de la lepra tuberculoida.Intern.J.Leprosy 1952?20 p.213-222

GROSS P. The mechanisms of some structural alterations of the lung.Arch.Environ.Health Chicago JUIN 1967, 14,p.883

GROSS P. Etude de la réticuline pulmonaire inflammatoire dans la silicose expérimentale.Des.of the Chest Fev.1963,43,p.113

GROSSP. Morphology of pulmonary alveolar reticulin tissue Arch. Path.Chicago Oct.1961,72,p.438

GROSS P. Concept of organizing pneumonia.Arch.Path.Chicago 1961,72,p.607

GUSEK Cellular morphology of Kweim granuloma.Ver Deutsch Ger.Path.1969,52,p.517

GUSEK Sur la cytologie du granulome tuberculeux Med.Welt. Avril 1964.15,p.857-858

HAFERKAMP Ver Deutsch Ges.1970,54,p.325

HAUST D. Fine fibrils of extracellular space.Am.J.Path. 1965,47,p.1113

HELLER Amyloïdose péricollagène et périréticulinique The J. of Path.Bact.1964,88,p.15

HEPPELSTON Activité d'un facteur macrophagique dans la formation de collagène dans la silice.Nature 1967,214. 2,p.521

Von HERRATH E.und DETTMER N.Ver.Aust.Ges.Jena 1951,p.188

HESS,ROOS,COTTIER Ann.Inst.Past. 1971,p.367

HIDANO A. Modifications de la réticuline dans la maladie de Hansen et dans la maladie de B.B.S. Mémoire pour le titre d'assistant étranger.Paris 1955 Hôpital St Louis

HOLLANDER A. Comparaison histochimique des granulomes de Boeck avec les autres granulomes cutanés Arch.of I960,8I;p.944

HOLLANDER A.and SOMMERS S.C. A histochemical study of mucopolysaccharides of leprosy of the skin.Acta D°V.Stockolm Congrès Dermat. I957,3,p.407-46I

HURLEY and SHELLEY Potentialités granulomateuses des sujets normaux sarcoïdiques et allergiques au zirconium.Am.J.of Med.Scien.I959,237,p.685

HURLEY and SHELLEY L'état colloïde en tant que stimulus pour les granulomes épithéliaux non allergiques.J.of Invest. D. I95I,33,p.2I9

JACKSON W. Nature of reticulin Nature,Oct.I956,p.9I5

JANIGAN Amyloïdose expérimentale,relations structurales entre amyloïde et réticuline.AM.J.of Path.I966,49,p.657

JONES W. Histochemistry and fine structure of epithelioid cells in sarcoidosis Thorax Mars I970,25,p.255

KALIFAT S.R. BOUTEILLE M.and DELARUE J. Changes in connective tissue in sarcoïd granuloma : hyalin,paraamyloid,and fibrinoid.Virchows Arch.Abt.B Zellpath.I969,3,p.348-358

KELLY-DOBSON Origin of pulmonar macrophages British J.of Exp. Path.I97I,52,p.88

KLARE K.H. HOFS W. Différences entre l'inflammation cutanée au niveau du trinc et des extrépités.Derm.Mschr.I970,I56, p.I0I3-I020

LAPORTE Histocytochimie des réactions d'H.S.locales chez le cobaye.Ann.Inst.Past.I934,53.

LAYMANND L. SOKOLOFF L.and MILLER E.J.Collagen synthesis by articular chondrocytes in monolayer culture.Exp.Cell. Res.I972,73,p.I07-II2

LAZARUS Production de collagènase par le derme humain in vitro J.of Invest.D.I969,52,p.545

LEAK L.V.and BURKE J.F.Fine sructure of the lymphatic capillary and the adjoining connective tissue area.Am.J.of Anat. I966,II8,p.785-8I0

LEAK L.V. and BURKE J.F.Ultrastructural studies on the lymphatic anchoring filaments The J.of Cel.Bio.Jan.I968,36,p.I29

LEVER Histopathologie cutanée Masson I969 (traduit de l'américain)

LITTLE and KRAMER Nature of reticuline Nature I952,I70,p.499

MACKANESS Immunité cellulaire Ann.Inst.Past.I97I,p.428

MANNER G. Celldivision and collagen synthesis in cultured fibroblast Exp.Cell.Research Mars I97I,65,p.49-60

MARGO Antigen digested by macrophages as an inductor of H.S.R. J.of Exp.Med.Mars I97I,I33,p.503

MATAKAS F.CERVOS-NAVARRO J.et RISCH W.L'ultrastructure de la réticuline Virch.Arch.Abt.B Zellpath.Nov.Dec.I97I,I0, p.67-82

MATHE G. DANTCHEV D. POUILLART P.FLORENTIN I.De l'hématologie avec à l'hématologie sans microscope.Nouv.Pres.Med.Dec. I972,I,46,p.3I35

MELCHER A.H.The argyrophilic fibres of human gingival connective Arch.Oral Biol.I963,8,p.397-406

MELCHER A.H.Architecture of human gingival reticuline Arch. Oral Biol.I964,3,p.III

MELCHER A.H.Histological recognition of gingival reticuline Arch.Oral Biol.I966,II,p.2I9

MONTFORT Deux macrophages antigéniquement différents Proc.Soc.Exp.Biol.Med.Oct.I97I,I38,p.204

MONROE W.C.and HARRIS R.G.The silver staining of reticular fibers by electrophoresis Anat.Rec.MarsI965,I5I,p.239

MONTGOMERY H. DermatoPathology Hoeber medical division Harper and Row I967

MYERS Antiserum specifique de la basale por solubiliser les fractions tissulaires Immunology I966,II,p.I65

NIGRA P.T.FRIEDLAND M.and MARTIN R.G.Controls of connective tissue synthesis : collagen metabolism The J.Invest.D. I972,59,I,p.44-49

NOVELLI A. A new staining method for collagen'reticulum and other histological elements Anat.Anz.Bd.I972,I30,p.I29-I3I

NORTH Importance relative des monocytes sanguins et des macrophages fixes dans l'expression de l'immunité cellulaire à l'infection J.of Exp.Med.Sept.I970;I32,p.52I

OSCAR REYES Mitsuda chez les lépreux lépromateux blanchis MEd.Cut.Sept.I968,3,2,p.I35

PAPADIMITRIOU et SPECTOR Origin,propertys,and fate of epithelioid cells.The J.of Path.Nov.I97I,I05,p.I87

PASNER Histologie des tests I.D. J.of Immunology I943,46,p.205

PAUTRIER B.B.S. I940 Masson p.266

PRIEST R.Cellular division and specialized functions of fibroblast.J. of Invest.D.I972,59,p.34

PAUTRIER dans DARIER Nouvelle pratique dermatologique I936, 3,p.408

PROPST A. RATZENHOFERM Etude au microscope électronique des fibrilles dans la nécrose tuberculeuse.Beitrage Zur Path.Anat. I957,II8 Bd,p.228-240

PRUNIERAS M.REGNIER M. COLSON P. L'association collagène mucomolysaccharides observée au microscope électronique. Am.Chir.Plast.I97I,I6,3,p.25l

PUTCHLER Définition du terme réticuline.J. of Histo.Cytoch. Juil.I964,I2,p.552

RABELLO J. Ann.Derm.I936,7,p.57I.BBS et lèpre tuberculoïde.

RAMASOOTA T. JOHNSON C.W.and GRAHAM H.J. Cutaneous sarcoidis and tuberculosis leprosy Arch.of D.I967,96,p.259

REFVEM O. Pathogenesis of Boeck's disease.Acta Med.Scand.I954, I49,sup.294,p.II3

ROUSSY,LEROUX,OBERLIN, Précis d'antomie patholcgie I940

RUPEC M. KORB G. BEHREND H. Observation histologique sur le dévelopement du Kweim test positif.Arch.Klin.Exp.Derm. I97G,237,p.8II-8I8

RYAN G.B.and SPECTOR W.G. Macrophage turnover in inflamed connective tissue.Proc.of the Royal Soc.of London Aug.I970,p.269

SALTHOUSE T.N.and MATLAGA F.B.Collagenase associated with macrophage and giant cell activity.Experientia Mars I972, p.327

SCHWARTZ,RYDER,GOTTLIEB. Macrophages and antibody's synthesis. Progress in Allergy I970,I,p.I28

SEEGER Antigènes liés aux macrophages.The J.of IMM.Au.I972,p.244

SHELLEY W.B. HURLEY H.J. Granulome au zirconium,origine allergique.British J. of D.I958,70,p.75

SHIMA K. Macrophages in BCG.Am.J.of Path.AvrilI972,67,p.I59-I80

SILTZBACH Clinical features and managements.The Med.Clin.of North Am. Mars I967,5I,p.483

SILVERMAN and SHORTER Histogenesis of multinucleated giant cells Laboratory Invest.Oct.I963,p.989

SKINSNES Lèpre et concept de granulome Int.J. of Lep.I970,38, 2,p.203

SOHAR and MERKER Amyloïdose péricollagène et périréticulinique en biopsie rectale.The J;of Path.Bact.Juil.I967,94,p.I

SORS Adénites nodulaires non spécifiques.Arch.Ana.Path.I953, 29,3,p.I07

SPECTOR Dégradation des microorganismes marqués par les macrophages.The J.of Path.Bact.au.I970,I0I,p.339

SPECTOR Macrophages in inflammation Ser.Haemat.I970,38,2,p.203

STIEFFEL,MOUTON et BIOZZI Rôle des macrophages dans l'immunité non spécifique.Ann.Inst.Past.I97I

STUART C. WAY Lattice fibers Arch.of D.I927,I6,p.25

STUART C.WAY Reticulum or lattice fibers Arch.of D.I947,55, p.478

TAKAHASHI Histopathology of sarcoïdosis and its immunological bases.Acta Path.Japonica May I970,20,p.I7I-I82

THIERRY Macrophages et lymphocytes dans la réponse immunitaire Ann.Inst.Past.I97I,p.75I

TRITSCH HEILMUTH Tumeurs cutanées avec tissu réticuloconjonctif Zeitsh.Fur D.V.Hautartz I957,8,p.I

TURIAF J. BROCARD H.BATTESTI J.P. GALLOUEDEC C.et BASSET F. Sarcoïdose et lèpre.Pres.Med.I97I,79,32,p.I459-I462

TURK J.L.and GAAFAR S.M. Granuloma formation in lymph.nodes J.Med.Microbio.9 Feb.I970,p.I00

VEGAS M. Réticuline dans les différents types de lèpre Inter.J.of Leprosy I948,p.443,t.I6

VELICAN D.et C.La biologie du processus de sclérose.Stud.Cercet Med.Int.I962,3,85,p.379

VELICAN D.ET C. Histochimie de la fraction glucidique de la réticuline humaine.Ann.Histoch.I965,I0,p.8I-92

VELICAN D.et C. Lysozyme and the Pericapillary Reticulin Network.Nature Au.I967,2I5,p.889

VELICAN D.et C. Studies on the reticulin network of human liver Virchows Arch.Ab.B Zellpath.I968,I,p.297-3I6

VONESSEN Anticorps antiréticuline chez des enfants atteints de malabsorption.Lancet May I972,p.II57

VON FURTH R. Mononuclear phagocytes,Oxford Black Well I970
p.1 Nomenclatur of mononuclear phagocytes
p.121 COHN Z.A. Endocytosis and intracellular digestion
p.133 STECHER V. Synthesis of protein by mononuclear phagocytes
p.197 HOWARD Origin and immunological significiance of Kupffer cells
p.219 SPECTOR and RYAN The mononuclaar phagocyte in inflammation
p.299 RABINOVITCH Phagocytic recognition
p.335 STIFFEL Cinétique de la fonction phagocytique des macrophages réticuloendothéliaux in vitro
p.422 ALLISON A. Role of macrophages in some pathological processes
p.495 ASHERSON Macrophage in delayed type hypersensitivity
p.548 KOLSCH Patterns of handling and presenting antigens by macrophages
p.58I FISCHMANN Heterogeneity of macrophage function in relation to the immune reponse
p.595 ASKONAS B. Antigens in macrophages and antibody induction

WAITZ Nouvelle revue française d'hématologie I97I,II,p.4I6

ZELICKSON Ultrastructure of the skin I967

ZURHELLE Dermat.Zeitschr.I92I,34,p.1

ZURHELLE Dermat.Zeitschr.I922,35,p.25I